Dr. Emeran Mayer

Beyin-Bağırsak BAĞLANTISI

Vücudumuzdaki Gizli Konuşmanın
Duygularımız, Tercihlerimiz ve Sağlığımız
Üzerindeki Etkisi

4. BASKI

Paloma

Yaşam Dizisi 49

Beyin-Bağırsak Bağlantısı: Vücudumuzdaki Gizli Konuşmanın Duygularımız, Tercihlerimiz ve Sağlığımız Üzerindeki Etkisi
Dr. Emeran Mayer
© Paloma Yayınevi, 2017
Yayın hakları Paloma Yayınevi'ne aittir. İzinsiz çoğaltılamaz.

Orijinal adı: The Mind-Gut Connection
Copyright © 2016 by Dr. Emeran Mayer. Published by arrangement with Harper Wave, an imprint of HarperCollins Publishers.

1. Baskı / Temmuz 2017, İstanbul
4. Baskı / Aralık 2017
ISBN: 978-605-9200-28-8
İngilizceden çeviren: Dr. Erkan Aktaş
Düzelti: Banu Erol
Yayıma hazırlayan: Defne Toklu
Kapak uygulama: Dilek Şişli

Baskı: Aurora Matbaa Basım Rek. Org. San. ve Tic. Ltd Şti. Maltepe Mah. Litros Yolu Sok. No: 7 / 14 Zeytinburnu-İstanbul. Matbaa sertifika no: 33829
Bu kitabın telif hakları Akçalı Telif Hakları Ajansı aracılığıyla alınmıştır.

Paloma Yayınevi—Paloma Medya Hizmetleri San. ve Tic. Ltd. Şti.
Yayıncılık sertifika no: 23401
Hocapaşa Mah. Ankara Cad. No: 28 Ankara İşhanı Kat: 2
Büro: 14-15 Cağaloğlu /İstanbul • tlf. (212) 514 27 20
info@palomayayinevi.com • palomakitap@gmail.com
www.palomayayinevi.com

Dr. Emeran Mayer

Beyin-Bağırsak BAĞLANTISI

Vücudumuzdaki Gizli Konuşmanın Duygularımız, Tercihlerimiz ve Sağlığımız Üzerindeki Etkisi

Çeviren: Dr. Erkan Aktaş

4. BASKI

Paloma

Bu kitap sağlık ile ilgili öneri ve bilgiler içermektedir. Doktorunuzun veya eğitim almış başka bir sağlık uzmanının tavsiyelerinin yerine geçmez, ancak onlara ek olarak kullanılmalıdır. Bir sağlık sorununuz olduğunu biliyorsanız veya olduğundan şüpheleniyorsanız, herhangi bir tıbbi programa veya tedaviye başlamadan önce doktorunuza başvurmanız önerilir. Bu kitapta yer alan bilgilerin yayınlandığı tarihte doğru olmasına ilişkin her türlü çaba gösterilmiştir. Yayıncı, yazar ve çevirmen, bu kitapta önerilen yöntemleri uygulamanın bir sonucu olarak ortaya çıkabilecek tıbbi sonuçlarla ilgili sorumluluk kabul etmemektedir.

Bu kitapta bahsi geçen kişilerin mahremiyetlerini korumak amacıyla isimleri ve ayırıcı özellikleri değiştirilmiştir.

Minou ve Dylan'a,
içimden gelen hisleri dinlemem için
beni sürekli cesaretlendirdikleri için.

Akıl hocam John H. Walsh'a,
beyin-bağırsak iletişimi konusundaki
merakımı tutuşturduğu için.

İÇİNDEKİLER

Kısım 1

ZEKİ BİR SÜPERBİLGİSAYAR: BEDENİMİZ

1 Zihin-Beden Bağlantısı Gerçektir. 11
2 Zihin Bağırsaklarla Nasıl İletişim Kurar? 36
3 Bağırsaklarınız Beyninizle Nasıl Konuşur? 58
4 Mikrop Sohbeti: Bağırsak-Beyin Diyaloğunun Temel Bileşeni 80

Kısım 2

SEZGİ VE BAĞIRSAK DUYGULARI

5 Sağlıksız Anılar: Yaşamın Erken Dönemlerinde Edinilen Deneyimlerin Bağırsak-Beyin Diyaloğu Üzerindeki Etkileri. 111
6 Yeni Bir Duygulanım Anlayışı 142
7 Sezgisel Karar Almayı Anlamak 169

Kısım 3

BEYİN-BAĞIRSAK SAĞLIĞIMIZI NASIL EN İDEAL HÂLE GETİREBİLİRİZ?

8 Besinlerin Rolü: Avcı-toplayıcı Atalarımızdan Alınacak Dersler 199
9 Kuzey Amerika'daki Beslenme Düzeninin Şiddetli Saldırısı: Evrim Neyi Öngörmedi. 225
10 Zindelik ve İdeal Sağlığa Giden Basit Yol 262

Teşekkürler 289
Kaynakça 290

KISIM 1

ZEKİ BİR SÜPERBİLGİSAYAR: BEDENİMİZ

1

ZİHİN-BEDEN BAĞLANTISI GERÇEKTİR

1970 yılında tıp fakültesine başladığımda, doktorlar insan vücudunu sınırlı sayıda bağımsız parçadan oluşan karmaşık bir makine olarak görmekteydi. Bu makine, ona iyi baktığınız ve doğru yakıt ile beslediğiniz sürece ortalama 75 yıl iş görmekteydi. Tıpkı üst sınıf bir otomobil gibi büyük kazalar geçirmemesi ve parçalarının geri dönülmez biçimde bozulmaması koşuluyla gayet iyi gidebilirdi. Beklenmedik felaketleri önlemek için tüm yapmanız gereken yaşam boyunca birkaç kez rutin bakıma girmekti. Tıp, enfeksiyonlar, kazaya bağlı yaralanmalar veya kalp hastalıkları gibi akut beliren sorunları çözmede işe yarayan güçlü araçlara sahipti. Ne var ki geçen 40-50 sene içinde, sağlığımızla ilgili olarak çok temel bir şeyler ters gitti ve bu eski yaklaşım sorunların nasıl düzeltileceğine ilişkin artık bir açıklama veya çözüm sağlayamıyor gibi görünüyor. Karşılaşılan sorunlar tek bir organın veya genin arızalanması ile basitçe açıklanamamakta. Böyle bir açıklamanın yerine, bedenlerimizin ve beyinlerimizin hızla değişen çevreye uyum göstermesine yardımcı olan karmaşık düzenleyici mekanizmaların, değişen yaşam tarzlarımızın etkisi altında kaldığını fark etmeye başladık. Bu mekanizmalar bağımsız olarak değil, bir bütün olarak çalışırlar. Beslenmemizi, metabolizmamızı ve vücut ağırlığımızı, bağışıklık sistemimiz ile beynimizin gelişimini ve

sağlığını düzenlerler. Bağırsakların, burada yaşayan mikropların (bağırsak mikrobiyotası) ve bu mikropların sahip olduğu çok sayıda genin ürettiği sinyal moleküllerinin (mikrobiyom) bu düzenleyici sistemlerin başlıca bileşenlerinden birini oluşturduğunun farkına varmaya başladık.

Bu kitapta, beyin, bağırsaklar ve bağırsakların içinde yaşayan trilyonlarca mikroorganizmanın birbirleriyle nasıl iletişim kurduklarına ilişkin devrim niteliğinde yeni bir bakış sağlayacağım. Özellikle, beyin ve bağırsak sağlığımızın sürdürülmesinde bu bağlantıların oynadığı rolün üzerinde duracağım. Beyin-bağırsak arasındaki karşılıklı konuşma bozulduğunda, bunun sağlık üzerinde yarattığı olumsuz sonuçlar ile ilgili açıklamalar yapacak ve bu iletişimin tekrar sağlanıp en uygun hâle getirilmesiyle ideal sağlığa nasıl kavuşulacağının yollarını göstereceğim.

Tıp fakültesinde iken geleneksel, egemen olan yaklaşım bana pek uymazdı. Organ sistemlerinin ve hastalık mekanizmalarının tümü üzerinde yapılan onca çalışmaya rağmen, beyin ve beynin mide ülseri, hipertansiyon veya kronik ağrı gibi sık görülen hastalıklarla olan ilişkisinden nadiren bahsedilmesi beni şaşırtmıştı. Ayrıca, hastanede yaptığımız vizitler sırasında, en kapsamlı tanısal incelemelerle bile belirtilerinin nedeni anlaşılamayan pek çok hasta görmüştüm. Bu belirtiler çoğu kez vücudun farklı bölgelerinde (karında, karnın alt kısmında ve göğüs kafesinde) hissedilen kronik ağrılar ile ilgiliydi. Bu nedenle, tıp fakültesindeki üçüncü yılımda, tez çalışmamı yazma zamanım geldiğinde, bu yaygın tıbbi durumların çoğunu daha iyi anlama umuduyla beynin beden ile nasıl bir etkileşime girdiğinin biyolojisini incelemek istedim. Birkaç aylık bir dönem süresince farklı branşlardan pek çok profesöre danıştım. Okuduğum üniversitede kıdemli bir dahiliye profesörü olan Prof. Dr. Karl bana şunları söylemişti: "Bay Mayer, kronik hastalıklarda ruhsal süreçlerin önemli bir rol oynadığını hepimiz biliyoruz. Ancak günümüzde bu klinik fenomeni inceleyebilmemiz için bilimsel bir yöntem yok ve bütün bir tezi bu konu üzerinde yazabilmenizin de kesinlikle hiçbir yolu yok."

Profesör Karl'ın ve tüm tıp biliminin kabul ettiği hastalık modeli belli akut hastalıklar —aniden beliren ve/veya uzun sürmeyen hastalıklar— için oldukça iyi işlemekteydi (örneğin enfeksiyonlar, kalp krizleri veya apandisit gibi cerrahi acil durumlar). Modern tıp bu başarılara dayanarak, kendine güven duymaya başlamıştı. Gittikçe daha güçlenen antibiyotikler sayesinde tedavi edilemeyen bulaşıcı bir hastalık kalmadı. Yeni geliştirilen cerrahi teknikler, pek çok hastalığı önleyebiliyor ve tedavi edebiliyordu. Bozulan parçaların çıkarılıp değiştirilme imkânı vardı. Yapmamız gereken tek şey, bu makinenin çalışmasını sağlayan parçaların her birinin ince mühendislik ayrıntılarını anlamaktı. Sağlık sistemimiz, yeni gelişen teknolojilere gitgide daha çok bağlı kalarak, kanser belası da dâhil olmak üzere, en ölümcül kronik sağlık sorunlarının dahi önünde sonunda çözülebileceği konusunda yaygın bir iyimserliği destekledi.

Başkan Richard Nixon 1971'de Ulusal Kanser Yasası'nı imzaladığında, Batı tıbbı bambaşka bir boyut ve yeni bir askeri müttefik kazanmış oldu. Kanser ulusal bir düşman, insan vücudu da muharebe meydanı hâline geldi. Bu savaş alanında hekimler vücudu hastalıktan kurtarmak amacıyla, kanser hücrelerine giderek artan bir güçle saldırmak için toksik kimyasallar ve ölümcül radyasyon kullanarak, cerrahi girişimler uygulayarak her şeyi yakıp yıkan bir yaklaşım sergilediler. Tıp, bulaşıcı hastalıklarla mücadelede, bulaşıcı hastalıklara neden olan bakterileri yok etmek için geniş spektrumlu (birçok bakteri türünü öldürebilen veya etkisiz hâle getirebilen) antibiyotikleri kullanıma sokarak benzer bir stratejiyi zaten başarıyla kullanmaktaydı. Her iki durumda da zafer elde edilebildiği sürece, vücuda verilen hasar kabul edilebilir bir risk hâline gelmişti.

Tıbbi araştırmalarda gündemi, yıllarca mekanistik, militer hastalık modeli belirledi: Makinenin bozulan parçasını tamir ettiğimiz sürece sorunun da çözüleceğini düşündük. Sorunun asıl sebebini anlamaya hiç gerek duymadık. Bu bakış açısı, yüksek tansiyonun tedavisinde kullanılan ve beyinden kalp ve kan damarlarına giden anormal sinyalleri engelleyen

beta blokerler ile kalsiyum antagonistlerinin ve mide yanması ile mide ülserini midenin aşırı asit üretimini baskılayarak tedavi eden proton pompa inhibitörlerinin geliştirilmesine yol açtı. Tıp ve bilim, tüm bu sorunların başlıca nedeni olan beyindeki işlev bozukluğuna hiç dikkat etmedi. Bazen ilk uygulanan yaklaşım başarısız olabiliyordu, o zaman son çare olarak çok daha yoğun çaba gösteriliyordu; proton pompa inhibitorü ülseri geçirmezse beyni sindirim sistemine bağlayan ana sinir liflerini içeren vagus sinirinin tümünü kesmek her zaman mümkündü.

Hiç kuşkusuz, bu yaklaşımlardan bazıları dikkat çekici şekilde başarılı olmuştu ve tıp dünyası ile ilaç endüstrisinin yaklaşımlarını değiştirmeleri için herhangi bir neden bulunmuyordu; veya en başından sorunun ortaya çıkmasını beklemeden önlenmesine yönelik hastaların bilgilendirilmesi üzerinde de durulmuyordu. Özellikle, beynin ve onun stres ya da olumsuz zihinsel durumlar karşısında vücuda gönderdiği sinyallerin belirgin rolü göz önüne alınmıyordu. Yüksek tansiyon, kalp hastalığı ve mide ülseri için kullanılan ilk tedavi yöntemleri yavaş yavaş yerlerini hayat kurtaran, acıları dindiren daha etkili tedavilere bırakmış, bu arada ilaç endüstrisini de zenginleştirmişti.

Ancak günümüzde, eski mekanik metaforlar geçerliğini yitirmeye başladı. Geleneksel hastalık modelinin dayandığı 40 yıl öncesinin makineleri —otomobiller, gemiler ve uçaklar— günümüz makinelerinde çok önemli bir rol oynayan gelişmiş bilgisayarların hiçbirine sahip değildi. Aya giden Apollo uzay gemilerinde bile günümüzde kullanılan iPhone'lardan milyonlarca kat daha güçsüz, olsa olsa 1980'lerde Texas Instruments'ın ürettiği hesap makineleri ile kıyaslanabilecek, oldukça ilkel hesaplama cihazları vardı. Beklendiği üzere, o günün mekanik hastalık modelleri hesaplama gücüne veya zekâya sahip değildi. Bir başka deyişle, beyin hesaba katılmıyordu.

Teknolojideki değişime koşut olarak, insan bedenini kavramsallaştırmak için kullandığımız modeller de değişti. Hesaplama gücü katlana-

rak arttı; otomobiller düzgün çalışmayı garanti altına almak için çeşitli parçalarını algılayarak kontrol eden hareketli bilgisayarlar hâline geldiler ve kısa süre sonra sürücü olmadan kendi kendilerine gidebilecekler. Bu arada mekaniğe ve motorlara olan eski hayranlık, yerini bilgi toplama ve işlemeye karşı bir hayranlığa bıraktı. Makine modeli tıpta bazı hastalıkların tedavisinde yararlıydı. Ancak iş bedenin ve beynin kronik hastalıklarını anlamaya geldiğinde, bu yaklaşım artık bize yardımcı olmamakta.

Makine Modelinin Bize Ödettiği Bedel

Hastalığı karmaşık bir mekanik cihazın bağımsız parçalarının bozulması olarak gören ve bunun ilaçlarla ya da cerrahi girişimle düzeltileceğini varsayan geleneksel model, sonuçta sürekli büyüyen bir sağlık sektörü oluşturdu. 1970 yılından beri ABD'de kişi başına sağlık harcaması yüzde 2.000'nin üzerinde arttı. Bu muazzam harcamanın bedelini karşılamak için ABD ekonomisinde üretilen tüm malların yaklaşık yüzde 20'si gereklidir.

Ancak Dünya Sağlık Örgütü'nün 2000 yılında yayınladığı çarpıcı bir raporda, ABD'deki sağlık sistemi harcamaları, çalışmaya dâhil edilen 191 üye ülke içinde maliyet bakımından dünyada birinciyken, genel performansta hayal kırıklığı yaratır bir şekilde 37. sırada ve genel sağlık düzeyine göre 72. sırada yer almıştır. Kısa bir süre önce Commonwealth Fund tarafından yayınlanan bir rapora göre, ABD'deki sağlık sistemi 11 Batılı ülkesi arasında kişi başına maliyet açısından en masraflısı olarak sıralanmış olup, bu maliyet araştırmaya alınan diğer ülkelerden yaklaşık iki kat daha yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda, ABD genel performansta sonuncu gelmiştir. Bu veriler, ABD'de sağlık sorunları ile başa çıkmak için harcanan kaynaklar giderek artmasına rağmen, kronik ağrı durumlarının, irritabl bağırsak sendromu (İBS) gibi beyin-bağırsak bo-

zukluklarının veya klinik depresyon, kaygı veya nörodejeneratif bozukluklar gibi zihinsel hastalıkların tedavisinde çok az ilerleme kaydedildiğini göstermektedir. İnsan vücudunu anlama modellerimiz eski olduğu için mi başarısızlığa uğramaktayız? Bu varsayımla hemfikir olacak çok sayıda tamamlayıcı sağlık uzmanı, fonksiyonel tıp uygulayıcısı ve hatta klasik bilim insanı vardır. Artık değişim ufukta.

Sağlık Kalitemizdeki Gizemli Azalma

İrritabl bağırsak sendromu, kronik ağrı ve depresyon gibi pek çok kronik hastalığın etkili olarak tedavi edilememesi geleneksel, hastalığa dayalı tıp modelinin tek yetersizliği değildir. 1970'lerden beri obezitede ve bununla ilişkili metabolik bozukluklarda görülen hızlı artışa ek olarak inflamatuar bağırsak hastalıkları, astım ve alerji gibi otoimmün hastalıklar ile gelişen ve yaşlanan beyne ait otizm, Alzheimer ve Parkinson gibi hastalıkların yer aldığı, sağlığımızı tehdit eden yeni durumları da gözlemlemekteyiz.

Örneğin, ABD'deki obezite oranı 1972'de yüzde 13 iken 2012'de yüzde 35'lere yükselmiştir. Günümüzde 154,7 milyon Amerikalı yetişkin ve 2 ile 19 yaş arasındaki çocukların yüzde 17'si, yani 6 çocuktan biri fazla kilolu veya obezdir. Her sene fazla kilo veya obezite nedeniyle en az 2,8 milyon insan yaşamını kaybetmektedir. Küresel olarak, diyabet hastalığının yüzde 44'ü, iskemik kalp hastalığının yüzde 23'ü ve bazı kanserlerin yüzde 7 ila 41'i aşırı kiloya ve obeziteye bağlı olarak gelişir. Obezitenin bu şekilde yaygın oluşu önlenemez ise obezite ile ilişkili hastalıklardan muzdarip kişilerin tedavisinin maliyeti yıllık olarak şaşırtıcı bir şekilde artarak 620 milyar dolara çıkacak gibi görünmektedir.

Bu yeni sağlık sorunlarının birçoğunun aniden artışını açıklamak için hâlâ kafa yoruyor olsak da çoğuna dair henüz etkili çözümler üretemedik. ABD'deki yaşam süresindeki artış diğer birçok gelişmiş ülkedeki artışa

paralel iken hayatımızın son on yıllarına ulaştığımızda fiziksel ve zihinsel sağlık açısından oldukça geride kalmaktayız. Yaşadığımız yılların sayısındaki artışın bedelini bu yılların kalitesinde azalma olarak ödüyoruz.

Bu zorluklar karşısında, bedenin nasıl çalıştığını, en iyi şekilde nasıl çalışır durumda tutulacağını ve bir şeyler ters gittiğinde onu güvenli ve etkili bir şekilde nasıl düzelteceğimizi anlamak için insan vücudu ile ilgili geçerli olan modelimizi güncellemenin zamanı geldi. Modası geçmiş modelimizin neden olduğu ağır bedellere ve bunlara bağlı ikincil zararlara daha fazla dayanamayız.

Genel sağlığımızı korumak açısından bakıldığında, bedenlerimizdeki en karmaşık ve en önemli sistemlerin ikisinin kritik rolünü şimdiye kadar görmezden geldik: bağırsaklar (sindirim sistemi) ve beyin (sinir sistemi). Zihin-beden bağlantısı artık bir efsane değil, biyolojik bir gerçek ve tüm bedenimizin sağlığı bakımından hayati öneme sahip bir bağlantıdır.

Sindirim Sistemimizi Süperbilgisayar Olarak Görmek

Onlarca yıldır, sindirim sistemini tüm vücudun bir makine olarak görüldüğü modele dayanarak ele almaktaydık. Bu modelde bağırsaklar, çoğunlukla 19. yüzyılın buhar motorunun ilkelerine göre işleyen eski moda bir cihaz olarak kabul edilmekteydi. Her birimiz yemek yiyor ve çiğneyip yutuyorduk. Sonra midemiz, bunları derişik (konsantre) hidroklorik asidin ve mekanik öğütme kuvvetlerinin yardımı ile iyice parçalayıp homojenize edilmiş gıda hamurunu ince bağırsağa boşaltıyor ve ince bağırsaklar kalori ve besin maddelerini emerek sindirilmemiş gıdayı kalın bağırsağa gönderiyordu. Kalın bağırsak da sindirimi tamamlayarak kalan posayı dışarı atıyordu. Bu endüstriyel çağ metaforunu kavrayabilmek oldukça kolaydı ve günümüzdeki gastroenterologlar ile cerrahlar da

dâhil olmak üzere nesillerce doktoru etkilemişti. Bu görüşe göre, sindirim sisteminin arızalı parçaları kolaylıkla atlanmakta veya çıkarılabilmekte ve kilo vermeyi kolaylaştırmak için de yeniden bağlantılar kurulabilmekteydi. Bu girişimleri yapmada o denli yetenekli hâle geldik ki artık bu tür işlemlerin önemli bir bölümü açık ameliyata gerek kalmadan bir endoskopla bile yapılabiliyor.

Ancak sonradan bu modelin fazlasıyla basit olduğu ortaya çıktı. Tıp, sindirim sistemini beyinden büyük ölçüde bağımsız olarak görmeyi sürdürse de bu ikisinin birbiriyle karmaşık bir ilişki içinde olduğunu artık biliyoruz; bu anlayış kendisini bağırsak-beyin ekseni kavramı ile göstermektedir. Bu kavrama göre, sindirim sistemimiz bir zamanlar varsaydığımızdan çok daha hassas, karmaşık ve güçlüdür. Son yıllarda yapılan araştırmalar, yerleşik mikroplar ile yakın ilişkiler içinde olan bağırsakların temel duygularımızı, ağrıya karşı duyarlılığımızı ve sosyal etkileşimlerimizi etkileyebildiğini ve hatta yiyecek tercihlerimiz ve yediğimiz yemeklerin miktarı dışında diğer konularda aldığımız kararların birçoğunu da yönlendirdiğini göstermiştir. Nörobiyolojik açıdan "bağırsak temelli" (içinizden geldiği gibi) karar vermenin popüler ifadesini doğrulayan bağırsak ve beyin arasındaki karmaşık iletişim, en önemli yaşamsal kararlarımızın bazılarını etkiler.

Zihnimiz ile bağırsaklarımız arasındaki bağlantı yalnızca psikologları ilgilendiren, salt aklımızla ilintili bir şey değildir. Bu bağlantı beyin ve bağırsak arasındaki anatomik yapılarla oluşturulmuş ve kan dolaşımıyla taşınan biyolojik iletişim sinyalleri ile desteklenmiştir. Ancak daha ileri gitmeden önce bir adım geriye dönüp basit bir gıda işleme makinesinden çok daha karmaşık olan "bağırsak" sözcüğüyle —sindirim sistemimizle— ne demek istediğime daha yakından bir göz atalım.

Bağırsaklarınız diğer bütün organlarınızdan daha üstün olan, hatta beyninizle rekabet edebilecek düzeyde yeteneklere sahiptir. Bağırsaklar bilimsel literatürde enterik sinir sistemi ya da ESS olarak bilinen ve çoğu

zaman medyada "ikinci beyin" olarak bahsedilen kendi sinir sistemine sahiptir. Bu ikinci beyin 50 ila 100 milyon arasında sinir hücresinden oluşur ki bu omurilikteki sinir hücrelerinin toplam sayısı kadardır.

Bağırsaklarınızda yerleşik bulunan bağışıklık hücreleri vücudunuzdaki bağışıklık sisteminin en büyük bölümünü oluşturur; başka bir deyişle, kan dolaşımında veya kemik iliğinizde bulunandan daha fazla sayıda bağışıklık hücresi bağırsaklarınızın duvarında yaşamaktadır. Bu hücreleri, yediklerimizin içindeki ölümcül olabilecek pek çok mikroorganizmayla karşı karşıya kalan böyle özel bir yerde toplamanın arkasında iyi bir neden yatar. Bağırsaklardaki bağışıklık sistemi, kontamine olmuş (mikrop bulaşmış) yiyecek veya su ile sindirim yoluyla vücuda istemeden alınan tehlikeli bakteri türlerini belirleyerek onları yok etme becerisine sahiptir. Daha dikkat çekici olan şey ise bağırsaklardaki bağışıklık sisteminin bu görevi bağırsaklarınızda, yani bağırsak mikrobiyotasında yaşayan diğer trilyonlarca iyicil mikroptan oluşan devasa bir okyanus içinde az sayıda bulunan ve ölümcül olabilen bakterileri tanıyarak yerine getirmesidir. Bu zorlu görevin başarılması, bağırsak mikrobiyotamız ile mükemmel bir uyum içinde yaşayabilmemizi sağlar.

Bağırsaklarınızın iç yüzeyi, gerek duyulduğunda kan dolaşımına salınabilen 20 farklı hormon türü içeren çok sayıda endokrin hücre ile kaplanmıştır. Tüm bu endokrin hücreleri bir yığın hâlinde bir araya getirebilseydiniz diğer tüm endokrin organlarınızdan (gonadlar —erkeklerde testis, kadınlarda yumurtalıklar—, tiroid, hipofiz ve böbrek üstü bezlerinin toplamından) daha fazla yer kaplardı.

Bağırsaklar aynı zamanda vücudumuzdaki en büyük serotonin deposudur. Vücuttaki serotoninin yüzde 95'i bu depolarda saklanır. Serotonin, bağırsak-beyin ekseninde önemli bir rol oynayan bir sinyal molekülüdür: Sadece sindirim sistemindeki yiyecekleri hareket ettiren eşgüdümlü kasılmalar gibi normal bağırsak fonksiyonları için gerekli olmakla kalmaz, aynı zamanda uyku, iştah, ağrı duyarlılığı, ruhsal durum ve bir

bütün olarak fiziksel sağlık gibi yaşamsal işlevlerde de çok önemli rol oynar. Bahsettiğimiz beyin sistemlerinin bazılarının düzenlenmesinde yaygın olarak yer aldığı için, bu sinyal molekülü, serotonin geri alım inhibitörleri dediğimiz önemli bir antidepresan grubunun ana hedefidir.* Bağırsaklarımızın tek işlevi sindirimi yönetmek, bu benzersiz özelleşmiş hücreleri ve sinyalizasyon sistemini neden içeriyor? Bu sorunun bir yanıtı, vücudumuzda en geniş yüzeyi kaplayan ve büyük bir duyu organı olarak önemli işlevi olan bağırsaklarımızın pek bilinmeyen bir özelliğinde saklıdır. Bağırsaklar düz bir yüzeye yayıldığında bir basketbol sahası büyüklüğünde olup, yiyeceklerde bulunan sinyal moleküllerindeki büyük miktarda bilgiyi kodlayan binlerce küçük alıcı ile doludur; alıcılara iletilen bu bilgiler tatlıdan acıya, sıcaktan soğuğa, keskin baharatlı tatlardan yatıştırıcı olanlara kadar çeşitlilik gösterir.

Bağırsaklar beyne, her iki yönde bilgi aktarabilen kalın sinir kabloları ve kan dolaşımını kullanan iletişim kanalları ile bağlıdır: Bağırsakların ürettiği hormonlar ve inflamatuar (yangısal-iltihapla ilgili) sinyal molekülleri beyne, beynin ürettiği hormonlar da bağırsaklardaki düz kas, sinir veya bağışıklık hücreleri gibi çeşitli hücrelere sinyal ileterek çalışmalarını düzenlerler. Beyne ulaşan bağırsak sinyalleri sadece hoş bir yemekten sonra doygunluk, mide bulantısı ve rahatsızlık duygusu veya kendini iyi hissetme gibi bağırsak duyularını oluşturmakla kalmaz, aynı zamanda beynin verdiği yanıtların da bağırsaklara geri iletilerek belirli bağırsak tepkilerinin ortaya çıkmasını da sağlar. Ve beyin bu duyguları unutmaz. Bağırsaklarda oluşmuş içsel duygular beyindeki geniş veritabanlarında saklanır ve ileride yeni kararlar alırken bunlara erişilir. Bağırsaklarımızda hissettiklerimiz, sonuç olarak sadece yemek ve içmekle ilgili aldığımız kararları değil, birlikte vakit geçirmeyi seçtiğimiz insanları ve çalışan-

* Bu tür antidepresanlar serotoninin geri alınmasını engelleyerek ortamdaki serotonin miktarını artırırlar.—ç.n.

lar, jüri üyeleri ve liderler olarak diğer önemli bilgileri değerlendirme şeklimizi de etkileyecektir.

ŞEKİL 1. BAĞIRSAKLARLA BEYİN ARASINDA GERÇEKLEŞEN İKİ YÖNLÜ İLETİŞİM

Bağırsaklar ve beyin, sinirleri, hormonları ve inflamatuar molekülleri içeren çift yönlü sinyal yolakları ile yakından bağlantı hâlindedirler. Bağırsaklarda oluşturulan büyük miktardaki duyusal bilgi beyne ulaşır (bağırsak duyuları) ve beyin de bağırsakların çalışmasını düzenlemek için (bağırsak tepkileri) geri sinyal gönderir. Bu iki yolağın yakın etkileşimi duyguların oluşmasında ve bağırsakların en iyi şekilde çalışmasında kritik bir rol oynar. Bu ikisi birbiriyle karmaşık bir şekilde bağlıdır.

Çin felsefesinde Yin ve Yang kavramı, karşıt ya da çelişen güçlerin birbirini tamamlayıcı ve birbirine bağlı olarak görülebileceğini ve birbirleriyle etkileşerek nasıl birleştirici bir bütün oluşturduklarını açıklamaktadır. Beyin-bağırsak eksenine uygulandığında, bağırsak (içsel) *hislerimizi* Yin olarak, bağırsak *tepkilerini* ise Yang olarak görebiliriz. Tıpkı Yin ve Yang'ın aynı varlıktaki iki tamamlayıcı ilke olması gibi —beyin-bağırsak bağlantısı— hislerimiz ve tepkilerimizde, sağlığımızın iyi oluşunda, duygularımızda ve sezgisel kararlar verme becerimizde çok önemli bir rol oynayan iki yönlü beyin-bağırsak ağının farklı bölümlerini oluştururlar.

Bağırsak Mikrobiyomunun Doğuşu

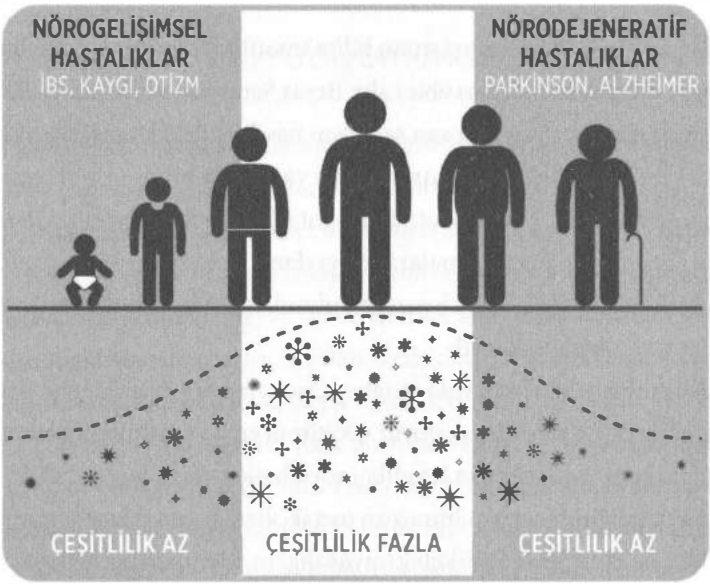
Geçmişte beyin-bağırsak etkileşimlerini araştıran araştırmacıların bulguları ile çok az kimse ilgilenirken, son yıllarda bağırsak-beyin ekseni ilgi odağı hâline gelmiştir. Bu değişim büyük oranda, topluca bağırsak mikrobiyotası adı verilen ve bağırsaklarda yaşayan bakteriler, arkeler, mantarlar ile virüsler hakkındaki bilgi ve verilerin üstel artışından kaynaklanıyor olabilir. Kendilerinden sayıca çok daha fazla olsa da (sadece bağırsaklarınızda bulunan mikropların sayısı yeryüzündeki insan sayısından 100.000 kat daha fazladır) insanlar bu gözle görülmeyen mikroorganizmaların varlığından yaklaşık 300 yıl önce Hollandalı bilim insanı Antonie van Leeuwenhoek'un mikroskop üzerinde önemli iyileştirmeler yaptığında haberdar olabilmiştir. Leeuwenhoek, dikkatle baktığında dişlerin üzerinde canlı mikroorganizmaları gözlemlemiş ve bunlara "mikroskobik hayvan" anlamına gelen "*animalcule*" adını vermiştir.

Bu mikroorganizmaları tanımlama ve özelliklerini belirleme becerimizdeki çarpıcı teknolojik değişiklikler, o zamandan beri süregelmiş ve bu ilerlemenin büyük kısmı son on yılda gerçekleşmiştir. Bu olağanüstü ilerlemede İnsan Mikrobiyomu Projesi (The Human Microbiome Project) önemli bir rol oynamıştır. Bu proje, biz insanlarla birlikte yaşayan mikroorganizmaların tespit edilmesi ve özelliklerinin saptanması amacı ile ABD National Health Institute (Ulusal Sağlık Enstitüsü) Ekim 2007'de başlattığı bir girişimdir. Proje, genetik ve metabolik tabiatımızın mikrobiyal bileşenlerini ve bunların normal fizyolojimize ve hastalıklara yatkınlığımıza nasıl katkıda bulunduklarını anlamak için tasarlanmıştır.

Geçtiğimiz on yıl boyunca, bağırsak mikrobiyomu konusu hemen her tıp uzmanlığına, hatta psikiyatri ve cerrahi gibi çok farklı alanlara dahi yayıldı. Görünmeyen mikrop toplulukları bitkiler, hayvanlar, toprak, derin denizlerdeki volkan ağızları ve üst atmosfer de dâhil olmak üzere dünyamızda her yerdedir, bu nedenle okyanuslarda, toprakta ve orman-

larda yaşayan mikropları araştıran bilim insanları da mikroorganizmalar dünyasının büyüsünden nasibini alır. Beyaz Saray bile mikropların dünya iklimini, besin arzını ve insan sağlığını nasıl etkilediklerinin keşfedilmesi için 2015 yılında ülkenin dört bir yanından bilim insanlarını bir araya getirerek bu konuya katıldı. Bu kitap yazılırken, Başkan Obama, insan beyni ile ilgili çalışmalara milyarlarca dolar yatırımın yapıldığı 2014 yılı Beyin Girişimi'ne benzeyen ulusal bir Mikrobiyom Girişimi'ni başlatmayı planlamaktaydı.

Mikrobiyotamızdan elde ettiğimiz yararlar, biz insanlar için sağlık açısından derin sonuçlar doğurur. Dökümü en iyi yapılmış faydalardan bazıları, bağırsaklarımızın kendiliğinden hâlledemeyeceği gıda bileşenlerinin sindirimine, vücudumuzun metabolizmasının düzenlenmesine, gıdalar ile aldığımız tehlikeli kimyasalların işlenmesine ve detoksifikasyonuna (zehirsizleştirilmesine), bağışıklık sisteminin eğitilmesine ve düzenlenmesine yardımcı olmasıdır. Sahip olduğumuz mikrobiyota ayrıca tehlikeli patojenlerin istilasını ve çoğalmasını önlemede de yardımcı olur. Öte yandan, bağırsak mikrobiyomunda (bağırsak mikrobiyotası ile bunların ortak genleri ve genomları) oluşan bozukluklar ve değişiklikler, inflamatuar bağırsak hastalığı, antibiyotik bağlantılı ishal ve astım gibi çok çeşitli hastalıklarla ilişkili olup, bunlar otizm spektrum bozukluğunda ve Parkinson hastalığı gibi nörodejeneratif beyin hastalıklarında bile rol oynuyor olabilirler.



ŞEKİL 2. BAĞIRSAKLARDAKİ MİKROPLARIN ÇEŞİTLİLİĞİ VE BEYİN HASTALIKLARINA YATKINLIK

Bağırsaklarda bulunan mikropların çeşitliliği ve sayısı kişinin yaşamı boyunca değişkenlik gösterir. Hayatın ilk üç yılında dengeli bir bağırsak mikrobiyomu oluştuğu sırada çeşitlilik ve sayı azdır. Yetişkinlikte en üst düzeye erişir ve yaşlandıkça azalmaya başlar. Çeşitliliğin az olduğu erken dönem otizm ve kaygı gibi nörogelişimsel bozukluklara yatkınlığın görüldüğü bir pencere dönemidir. Çeşitliliğin yine azaldığı geç dönem ise Parkinson ve Alzheimer gibi nörodejeneratif hastalıkların görülme çağına denk gelir. Bağırsaklardaki mikrobik çeşitliliğin az olduğu bu durumların böyle hastalıkların gelişiminde risk faktörü olduğu düşünülebilir.

Yeni teknolojilerin yardımıyla, cildimiz, yüzümüz, burun deliklerimiz, ağzımız, dudaklarımız, göz kapaklarımız ve hatta dişlerimizin arasından bile farklı mikrobiyal popülasyonlar keşfediyor ve özelliklerini saptıyoruz. Bununla birlikte, gastrointestinal sistem, özellikle de kalın bağırsak en büyük mikrobiyal popülasyonlara ev sahipliği yapar. Karanlık ve neredeyse oksi-

jensiz bir ortam olan insan bağırsağında 100 trilyondan fazla mikrop yaşar; bu sayı, kıyaslamaya insandaki kırmızı kan hücrelerini de dâhil ederseniz insan vücudundaki tüm hücrelerin sayısından on kat daha fazladır. Bu, insan denen canlının içinde bulunan hücrelerin yalnızca yüzde 10'unun gerçekten kendisine ait olduğu anlamına gelir. (Vücuttaki kırmızı kan hücrelerini de katarsanız bu rakam yüzde 50'ye yaklaşabilir.) Tüm bağırsak mikroplarını bir araya getirip bir organ oluşturursanız, 1 ila 3 kilo arasında bir ağırlığa sahip olur ki bu da 1,1 kiloluk beyinle eşittir. Bu karşılaştırmaya dayanarak, bazı araştırmacılar bağırsak mikrobiyotasını "unutulmuş organ" olarak adlandırırlar. Bağırsak mikrobiyotasını oluşturan 1.000 bakteri türü 7 milyondan fazla gen içerir, bu da her insan geni için 360 kadar bakteri geni var demektir. Yani insan ve mikrobiyal genlerinin birleşiminin (hologenom olarak adlandırılır) aslında yüzde 1'den azı insandan kaynaklanmaktadır!

Tüm bu genler, mikroplara yalnızca bizimle iletişime geçebilecekleri molekülleri üretmek için muazzam bir kapasite sağlamakla kalmaz, aynı zamanda etkileyici bir çeşitlilik yeteneği de sunar. Bağırsak mikrobiyotası kişiden kişiye büyük değişkenlik gösterir ve içerdiği çok sayıda mikrop suşu* ve türü bakımından hiçbir iki insanın bağırsak mikrobiyotası birbirinin aynısı değildir. Bağırsağınızdaki mikroplar, genleriniz, hepimizin bir dereceye kadar aldığı annelerimize ait mikrobiyota, evinizdeki diğer bireylerin taşıdığı mikroplar, beslenme şekliniz ve bu kitapta tartışacağımız gibi beyninizin etkinliği ile zihinsel durumunuz dâhil olmak üzere pekçok faktöre bağlıdır.

Mikropların bedenlerimizde oynadığı rolün muazzam önemini tam olarak kavramak için, nereden geldiklerini ve biz insanlarla nasıl bağlantı kurduklarını hatırlamamız yararlı olacaktır. Bu evrim hikâyesi Martin Blaser'in *Missing Microbes* [*Kayıp Mikroplar*] adlı kitabında harika bir biçimde anlatılmıştır:

* Suş: Bir bakteri veya virüsün farklı alt türlerinin, aralarında genetik farklılıklar bulunan grupları.—ç.n.

> Yaklaşık 3 milyar yıl boyunca dünyada yaşayan tek canlı türü bakterilerdi. Toprak, hava ve suyun her zerresini işgal etmişlerdi, çok hücreli yaşamın evrimi için gerekli koşulları belirleyen kimyasal reaksiyonlara yön veriyorlardı. Yavaş yavaş, uçsuz bucaksız zaman içinde deneme yanılma yoluyla bugüne kadar dünyadaki tüm yaşamı destekleyen en etkili "dil" de dâhil olmak üzere karmaşık ve sağlam geri bildirim sistemlerini icat ettiler.

Bağırsak mikrobiyotası hakkında öğrendiğimiz her şey, geleneksel bilimsel inançlara meydan okumakta; bu da hem bilim dünyasında, hem de medyada çok fazla ilgi çekmesi ve tartışma konusu hâline gelmesinin nedenlerinden biri. Bazı insanların mikrobiyomun etkisi hakkında daha derin, daha felsefi sorular sormasının sebebi de budur: Bedenlerimiz, içinde yaşayan mikroplar için sadece bir taşıt mıdır? Mikroplar, beynimizi *kendileri* için en iyi besinleri bulmak amacıyla manipüle ediyor olabilirler mi? Biz insanlardaki insan olmayan hücre sayısının kat be kat fazla olması, insan benliği kavramımızı değiştirmeli mi?

Bu tür felsefi spekülasyonlar büyüleyici olsa da şu anda bilim tarafından desteklenmemekteler. Bununla birlikte, insan mikrobiyomu biliminin son on yılda ortaya koyduklarının etkileri de oldukça önemlidir. Baş döndürücü bir hızla ilerlemekte olan bu bilimsel keşif yolculuğunun henüz çok başında olsak da artık kendimizi gezegenimizdeki diğer canlılardan farklı bir şekilde, evrimin tek akıllı ürünü olarak göremeyiz. Tıpkı 16. yüzyılda Kopernik Devrimi'nin, dünyanın güneş sistemindeki konumu ile ilgili anlayışımızı temelden değiştirmiş olması ve 19. yüzyılda Darwin'in çığır açan evrim teorisinin hayvan krallığı içindeki yerimizi sonsuza dek değiştirmesi gibi, insan mikrobiyomu bilimi de bizi yeryüzündeki konumumuzu yeniden değerlendirmeye zorluyor. Yeni mikrobiyom bilimine göre, biz insanlar hayatta kalabilmek için birbirlerine bağımlı ve ayrılmaz şekilde yakından bağlı olan insan

ve mikrobik bileşenlerden oluşan supraorganizmalarız. En önemlisi de mikrobiyal bileşenlerin bu supraorganizmaya katkılarının biz insanların katkısından çok daha fazla olmasıdır. Mikrobiyal bileşen toprakta, havada, okyanuslarda bulunan diğer tüm mikrobiyomlarla ve hemen hemen diğer tüm canlılarla simbiyotik (ortaklaşa) yaşayan mikroplarla ortak bir biyolojik iletişim sistemi aracılığıyla yakından bağlı olduğundan, bizler de dünyadaki yaşam ağına yakından ve ayrılmaz bir şekilde bağlıyız. Bu yeni "insan mikrobiyal supraorganizması" kavramı, bizlerin bu gezegendeki rolümüzü anlamamızda ve ayrıca sağlık ve hastalığın pek çok özellikleri bakımından bariz derin etkilere sahiptir.

Beyin-Bağırsak Ekseninin Dengesi Bozulduğunda

Bütün ekosistemlerin sağlığı, dışarıdan gelen zararlara ve tehlikelere karşı dengenin sürdürülmesi ve esnek bir direnç gösterilmesi olarak ifade edilebilir. Bu dengeli duruma katkıda bulunan başlıca faktörler, ekosistemi oluşturan organizmaların çeşitliliği ve bolluğudur. Aynı şey bağırsak mikrobiyomuna ait ekosistemimiz için de geçerlidir. Bağırsak mikroplarının karışımındaki bu sağlıklı dengenin çeşitli bağırsak rahatsızlıklarında (disbiyoz) bozulmaya başladığına ilişkin kanıtlar giderek artmaktadır. Disbiyozun en ciddi ve en belirgin tablolarından biri, hastanede yatarak antibiyotik tedavisi gören ve tedavi sonrası şiddetli ishal ve bağırsak iltihabı gelişen bazı hastalarda bildirilmiştir. *Clostridium difficile* koliti adı verilen bu durum, geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin normal bağırsak mikrobiyota çeşitliliğini ve bolluğunu büyük ölçüde azaltarak *C. difficile* adlı hastalık yapıcı bakteri tarafından istila edilmesine izin vermesiyle ortaya çıkar. Bağırsak sağlığı için bağırsak mikrobik çeşitliliğinin önemini destekleyen bir diğer durum da bağırsak

mikrobiyomunun bozulan mimarisinin yeniden kurulması ile kolon inflamasyonunun hızlı bir şekilde iyileştirilebildiğinin gözlemlenmesidir. Günümüzde, bu hastalarda bağırsak mikrobiyal çeşitliliğini eski hâline getirmenin tek yolu, sağlıklı bir donörün (vericinin) dışkısından elde edilen tam bir mikrobiyotanın hastanın bağırsağına transfer edilmesidir. Fekal mikrobiyal transplantasyon (dışkı nakli) olarak adlandırılan bu tedavi, hastanın kendi mikrobiyal yapısının neredeyse mucizevi bir şekilde yeniden oluşturulmasını sağlar. Bu yeni tedavi türü hakkında kitabın ilerleyen bölümlerinde daha fazla şey öğreneceğiz.

Bununla birlikte, ülseratif kolit, Crohn hastalığı veya bir tür beyin-bağırsak rahatsızlığı olan irritabl bağırsak sendromu (İBS) gibi diğer kronik bağırsak rahatsızlıklarının altında yatan disbiyotik durumun kapsamı ve kesin rolü tümüyle anlaşılamamış olup, hâlen yanıtlanmayı bekleyen birçok soru bulunmaktadır. Dünya genelindeki nüfusun yüzde 15'ine yakın bir kısmında belirgin İBS belirtileri, tuvalet alışkanlıklarında değişim, karın ağrısı ve karında rahatsızlık hissi görülür. Çeşitli çalışmalarda bir grup hastada bağırsaktaki mikrobiyal toplulukların değiştiği bildirilmiş olsa da bağırsak mikrobiyota dengesini sağlamayı amaçlayan mevcut tedavilerin hangilerinin (antibiyotikler, probiyotikler, özel diyet veya fekal mikrobiyal transplantasyon gibi) münferit olarak hastalarda en iyi sonucu verdiği tam olarak belli değildir.

Mikropların Yeni Keşfedilen Rolü

Çok değil, bundan birkaç yıl önce, bu konular kulağa bilimkurgu gibi geliyordu. Ancak bilimdeki son gelişmeler, beynimizin, bağırsaklarımızın ve bağırsak mikroplarımızın birbirleriyle ortak bir biyolojik dille konuştuklarını gösteriyor. Çıplak gözle görünmeyen bu canlılar bizimle nasıl konuşabilir? Onları nasıl duyabiliriz ve bizimle nasıl iletişim kurabilirler?

Mikroplar yalnızca bağırsağınızın içinde yaşamakla kalmaz, birçoğu bağırsağınızın iç yüzeyini örten jilet inceliğinde bir mukus ve hücre tabakasının üzerine yerleşmişlerdir. Bu eşsiz yaşam alanında bağırsağın bağışıklık hücreleri ve içimizden gelen hisleri kodlayan sayısız hücresel alıcı ile dip dibe dururlar. Bir başka deyişle, vücudumuzdaki başlıca bilgi toplama sistemleri ile yakın temas içinde yaşarlar. Bu konum, ne kadar stresli olduğunuz veya mutlu, endişeli ya da kızgın hissettiğiniz ile ilgili sinyalleri beyniniz bağırsaklara gönderdiği sırada (siz bu duygusal durumlardan tam olarak haberdar olmasanız bile) mikropların bu sinyalleri dinlemelerine olanak verir. Ancak mikroplar sadece dinlemekle kalmayıp, daha fazlasını yaparlar. Ne kadar inanılmaz görünse de bağırsaklarınızdaki mikroplar, bağırsakların beyne geri gönderdiği sinyaller üreterek ve modüle ederek (düzenleyip değiştirerek) duygularınızı ilk elden etkileyebilecek konumdadır. Böylece, beyinde duygu olarak başlayan şey, bağırsaklarınızı ve mikroplarınız tarafından üretilen sinyalleri etkiler ve bu sinyaller daha sonra beyinle tekrar iletişime geçerek duygusal durumu güçlendirir ve hatta bazen uzatır.

Bu konuyla ilgili ilk yayınlar —çoğunlukla hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar— yaklaşık 10 yıl önce bilimsel literatürde yer aldığında, geleneksel tıp görüşüne çok uzak görünen sonuçlara ve pratikteki uygulamalara şüpheyle bakmaktaydım. Bununla birlikte, UCLA'da (University of California, Los Angeles) Kirsten Tillisch liderliğindeki araştırma grubumuz sağlıklı insan denekler ile yaptıkları çalışmayı tamamladıktan sonra, hayvan deneylerinin sonuçlarını doğrulamayı başardık ve ben bağırsak mikrobiyotası ile beyin arasındaki etkileşimlerin arka plandaki duygularımızı, sosyal etkileşimlerimizi ve hatta karar verme becerilerimizi etkileyebilir mi sorusunu araştırmaya başladım. Dengeli bir mikrobik ortam, zihinsel sağlık için bir ön koşul mudur? Ve zihin ile bağırsaklar arasındaki bağlantıda bir değişiklik oluştuğunda, o kişide kronik beyin hastalıkları oluşma riski artabilir mi? Bu sorular sadece bir bilim insa-

nının bakış açısından değil, sıradan bir insan için de şaşırtıcı biçimde ilginçtir: Birçok beyin bozukluğunun insana verdiği acı, zorluk ve sağlık masrafları üzerindeki etkisi göz önüne alındığında bağırsak-beyin bağlantısının daha iyi anlaşılmasına acilen ihtiyaç vardır.

Otizm spektrum bozukluklarının sıklığı 1966'da 10.000 çocukta 4,5 iken, 2010'da 8 yaşındaki her 68 çocukta 1 olacak şekilde çok belirgin ve sürekli bir artış göstermiştir. 2014 Ulusal Sağlık Görüşmesi Anketi'nden (National Health Interview Survey) elde edilen en son veriler, Amerikalı çocukların yüzde 2,2'sine hayatlarının bir döneminde ASD tanısı konduğunu ve ABD'deki şu anki sıklığın 58 çocukta 1'i bulduğunu ortaya çıkarmıştır. Bu artışın bir kısmı muhtemelen hastalıkla ilgili farkındalığın artışından ve teşhis kriterlerindeki değişikliklerden kaynaklanıyor olsa da bulgular otizm spektrum bozukluklarının sadece son on yılda en az iki kat arttığını da göstermektedir.

Tıpkı otizm spektrum bozukluklarının arttığı gibi, otoimmün ve metabolik bozuklukların da dâhil olduğu, bağırsak mikrobiyotamızdaki değişikliklerle ilişkili diğer hastalıklar da artış göstermiştir. Bu yeni salgınların sıklığının zaman içinde benzer şekilde artış göstermesi, son 50 yıl boyunca bağırsak mikrobiyotamızdaki değişime ilişkin altta yatan ortak bir mekanizmanın varlığını akla getirmektedir. Yaşam biçimimizdeki değişiklikler, beslenme ve antibiyotiklerin yaygın kullanımı, olası nedenler olarak ileri sürülmektedir. Hayvanlar üzerinde yakın zamanda yapılan çalışmalar, bu bağlantıyı desteklemektedir. Ayrıca belirli probiyotikler ve dışkı mikrobiyal transplantasyonu ile ilgili yeni klinik çalışmalar, bağırsak mikrobiyotası ile davranışsal anormallikler arasındaki bağlantıyı doğrudan araştırmaya başlamıştır.

Nörodejeneratif bozukluklar da yükseliş göstermektedir. Sanayileşmiş ülkelerde, 60 yaşın üzerindeki 100 kişiden birinde Parkinson hastalığı görülmekte ve Amerika Birleşik Devletleri'nde hastalık her yıl en az yarım milyon kişiyi etkilemekte ve her yıl yaklaşık 50.000 yeni vakaya Parkinson

tanısı konmaktadır. Parkinson vakalarının sayısının 2030 yılına kadar iki katına çıkacağı tahmin edilse de hastalık süreci çok ileri evrelere ulaşana dek klasik nörolojik bulgu ve belirtiler ile teşhis konamadığı için, hastalığın gerçek sıklığının belirlenmesi oldukça güçtür. Aslında son araştırmalar, enterik sinir sisteminin, hastalığın klasik belirtileri ortaya çıkmadan önce Parkinson'a özgü sinir dejenerasyonuna uğradığını ve hastaların bağırsak mikrobiyal yapısındaki değişikliklerin hastalığa eşlik ettiğini göstermektedir.

Bu arada, 2013 yılında 5 milyon kadar Amerikalı Alzheimer hastalığıyla yaşıyordu ve 2050 yılına kadar bu rakamın yaklaşık üç kat artışla 14 milyona ulaşacağı tahmin ediliyor. Tipik Parkinson başlangıcı yaşına benzer şekilde, Alzheimer hastalığının ilk belirtileri 60 yaşından sonra ortaya çıkar ve risk yaşla birlikte artar. Hastalığa yakalanan insan sayısı 65 yaşından sonra 5 yılda bir ikiye katlanır. Alzheimer'ın ekonomik maliyeti zaten çok fazla olup, mevcut eğilimler bu şekilde devam ederse, 2050 yılına kadar hızla artarak yılda 1,1 trilyon dolara ulaşması beklenmektedir. Bağırsak mikrobiyal fonksiyonunda ömür boyu süren değişimler insanları kabaca aynı yaşta etkileyen bu nörodejeneratif bozuklukların her ikisinde de rol oynuyor olabilir mi?

Bağırsak mikrobiyotası Amerika Birleşik Devletleri'nde iş göremezliğin ikinci en önde gelen nedeni olan depresyon ile de ilişkilendirilmiştir. Prozac, Paxil ve Celexa gibi depresyon tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlar, seçici serotonin geri alım inhibitörleri olarak adlandırılırlar. Bu ilaçlar, psikiyatristlerin uzun süredir sadece beyinde bulunduğunu düşündüğü serotonin sinyal sisteminin etkinliğini artırırlar. Ne var ki günümüzde, vücuttaki serotoninin yüzde 95'inin aslında bağırsakta bulunan özel hücrelerde yer aldığını biliyoruz ve bu serotonin içeren hücreler yediklerimizden, bazı bağırsak mikrobu türlerinin saldığı kimyasal maddelerden ve bu hücrelere duygusal durum ile ilgili bilgilendirme yapan beynin kendilerine gönderdiği sinyallerden etkilenirler. En dikkat çekici olan şey

ise bu hücrelerin beynin duygu düzenleyici merkezlerine doğrudan sinyal gönderen duyu sinirlerine sıkı sıkıya bağlı olmasıdır ki bu da onları bağırsak-beyin ekseni içerisinde önemli bir kavşak yapar. Bu stratejik konum nedeniyle, bağırsak mikropları ve metabolitleri, depresyonun gelişiminde, şiddetinde ve uzunluğunda önemli ve büyük ölçüde fark edilmemiş bir rol oynamaktadır. Bu durum, kontrollü çalışmalarla doğrulanırsa beslenmeye yapılan özel müdahaleler gibi daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yönelik yeni fırsatlar yaratabilecek ilginç bir olasılıktır.

Bu kitapta, en yıkıcı beyin hastalıklarının bazılarını ve en yaygın beyin-bağırsak bozukluklarının bir kısmını bağırsak mikroplarının beyinle kurdukları iletişimdeki değişikliklerle ilişkilendirmeye başlayan yeni kanıtlara bakacak, yaşam şeklimiz ile beslenme tarzımızın bu bağlantıyı nasıl etkileyebileceğini ele alacağız.

Ne Yiyorsanız O'sunuz - Bağırsaklarınızdaki Mikropları Hesaba Kattığınız Sürece

"Bana ne yediğinizi söyleyin, size kim olduğunuzu söyleyeyim," der Fransız avukat, doktor ve lezzetin fizyolojisi üzerine etkili bir 19. yüzyıl kitabının yazarı olan Jean Anthelme Brillat-Savarin. Savarin peynirine ve Gateau Savarin pastasına adını veren bu lezzet uzmanı, beslenme, obezite ve hazımsızlık arasındaki ilişkiye dair bazı önemli kavramları ilk kez öneren kişidir. Ancak 1826'da bunu yazarken, bağırsak mikroplarının gıdaların zihinsel sağlığı ve önemli beyin fonksiyonlarını etkileyişine aracılık yaptığını bilemezdi. Aslında, bağırsağımız ile sinir sistemimiz arasındaki arayüzde bulunan bağırsak mikrobiyotası, fiziksel ve zihinsel sağlığımızı yediğimiz ve içtiğimiz şeyle doğrudan ilişkilendiren ve hislerimizle duygularımızı gıdalarımızın işlenmesiyle bağlantılandıran anahtar bir konumdadır.

Bağırsaklarınız her milisaniye besinleriniz ve çevreniz hakkında bilgi toplar ve bunu günde 24 saat, haftanın yedi günü, siz uyurken bile yapar. Bu bilgi toplama işleminin çoğu az sayıda mikrobun bulunduğu ve bu mikropların bağırsak-beyin diyaloğuna muhtemelen az katkı yaptıkları yerde, midede ve ince bağırsağın girişinde gerçekleşir. Ancak, kalın bağırsağınızda yaşayan trilyonlarca mikrop bu işleme yepyeni bir boyut kazandıran çok sayıda molekül üretmek üzere kalan gıda bileşenlerini sindirir. Hayvan deneylerinden bildiğimiz gibi, bağırsak mikroplarının yokluğu, besin maddelerinin sindirimi ve emilimi de dâhil olmak üzere yaşamla uyumludur; ancak bu durum patojenlerden (hastalık yapıcı etkenlerden) uzak bir çevrede yaşadığınız sürece geçerlidir. Ne var ki mikrop barındırmayan hayvanların (fare, sıçan ve hatta at) beyinlerinin, özellikle de duygusal kontrol ile ilgili olan beyin bölgelerinin gelişiminde önemli değişikliklerin oluştuğunu artık biliyoruz. Böylesine mikropsuz bir çevrede büyümek, beyninizin gelişimine ağır bir darbe vurur.

Bağırsaklarınızdaki mikropların yaşamı yediğiniz gıdalara bağlı olup, bu mikroplar tercih ettikleri yiyecekler ile ilgili olarak hayatın ilk yıllarında az ya da çok programlanırlar. Bununla birlikte, özgün programlanmaları ne olursa olsun, ister omnivor* ister peskateryan** olun, mikroplar onları beslediğiniz hemen her şeyi sindirebilirler. Onları ne ile beslerseniz besleyin, kısmen sindirilmiş yiyecekleri yüz binlerce metabolite dönüştürmek için sahip oldukları milyonlarca gende depoladıkları muazzam miktarda bilgiyi kullanırlar. Bu metabolitlerin vücudumuz üzerindeki etkilerine dair bilgilerimiz henüz çok az olsa da bunlardan bazılarının sindirim sistemini içerdiği sinirler ve bağışıklık hücreleri ile birlikte derinden etkilediğini biliyoruz. Bazı metabolitler ise kan dolaşımına karışarak beyin dâhil olmak üzere her organı etkileyen uzaklara

* Hem etçil, hem otçul.—ç.n.

** Deniz mahsulleri yiyen ama başka et ürünü tüketmeyen vejetaryen.—ç.n.

sinyal gönderim sürecini gerçekleştirirler. Mikropların ürettiği bu tür moleküllerin çok önemli bir başka özellikleri de hedef organlarda düşük dereceli bir inflamasyon durumu başlatabilmeleridir ve bu da obezite, kalp hastalığı, kronik ağrı ve dejeneratif beyin hastalıklarıyla ilişkilidir. Bu inflamatuar moleküller ve bunların bazı beyin bölgeleri üzerindeki etkisi, insan beynine ait pek çok hastalığın anlaşılmasında önemli bir ipucu olabilir.

Bu Yeni Bilim Sağlığınız Açısından Ne Anlama Gelmekte?

Bağırsak-beyin iletişimi ile ilgili yapılmaya başlanan bilimsel araştırmaların son birkaç yıldır bilim insanları ve medya için çok ilgi çekici konulardan biri olduğu konusunda herkes hemfikir. "Dışadönük" bir farenin bağırsak mikrobiyotasını içeren dışkı parçacıklarını "çekingen" bir fareye basitçe aktararak onun daha sosyal, daha sokulgan bir fare gibi davranabileceğine kim inanırdı? Ya da benzer bir deney yapılarak, doymak bilmez bir iştaha sahip obez bir fareden nakledilen dışkı ve mikropların incecik bir fareyi obur bir hayvana dönüştürebileceğine? Veya sağlıklı kadınlarda probiyotik ile zenginleştirilmiş yoğurdun dört hafta süreyle tüketilmesinin beyinde olumsuz duygusal uyaranlara verilen tepkiyi azaltabileceğine?

Bütünleşmiş bir bağırsak mikrobiyota-beyin sistemi ve bu sistemin yediğimiz gıdalarla olan yakın ilişkisi hakkında elde edilen bilgiler, zihin, beyin, bağırsaklar ve bağırsakların mikrobiyotasının nasıl etkileşime girdiğini ortaya koymaktadır. Bu etkileşimler, bizi ya giderek artan sayıda hastalıklara karşı korumasız hâle getirebilir ya da sağlığımızın ideal düzeyde olmasına yardımcı olabilir. Artık bedenlerimize ekolojik bir görüş açısıyla bakan, bağırsaklarda ve beyinde yer alan pek çok oyun-

cunun birbirlerine bağlı olduğunu vurgulayan, hastalıklara karşı dengeli ve dirençli bir ortam sağlayarak hastalık, sağlık ve zihinsel esenlik durumu konusunda çığır açan yeni bir anlayış oluşturmaktayız.

Bu yeni anlayış, sağlık sisteminden daha fazla şey talep etmemizi gerektirecek. İnsan bedenini birbirinden ayrı parçalardan oluşan karmaşık bir makina olarak gören baskın ve modası geçmiş fikirlerden çeşitlilik yoluyla hastalıklara karşı güç ve direnç yaratan, birbirine yüksek derecede bağlı bir ekolojik sistem fikrine doğru ilerlememiz gerekiyor. Ünlü bir mikrobiyom bilimcisinin söylediği gibi, tek tek hücrelere veya mikroplara savaş açmaktan vazgeçmemiz ve bağırsak mikrobiyomumuzu karmaşık bir ekosistemde biyoçeşitliliği korumaya yardım eden bir park koruyucusu olarak görmemiz gerekecek. Bu paradigma kayması bağırsaklarımızı ve dolayısıyla tüm benliğimizi sağlıklı ve hastalıklara karşı dirençli tutmak için şarttır. Bu yeni yaklaşım, milyonlarca Amerikalıyı rahatsız eden yaygın hastalıkları önlemek ve tedavi etmek için önümüze yeni yollar açacaktır.

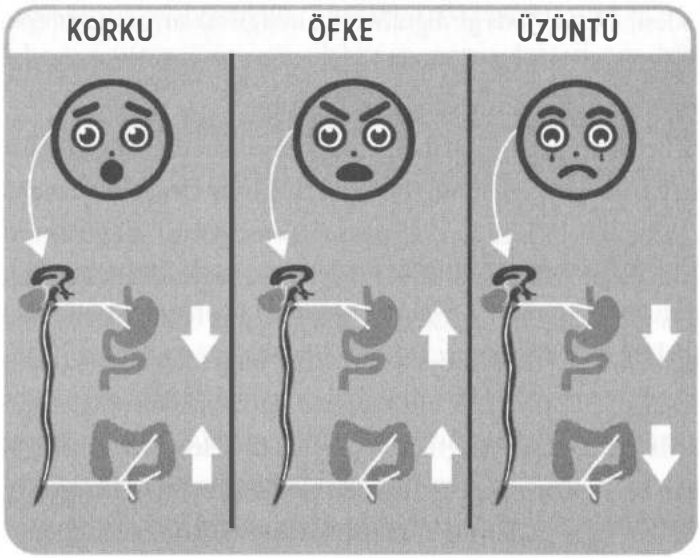
Kendimizi iç ekosistemlerimizin, bedenlerimizin ve zihinlerimizin mühendisi yapmanın zamanı geldi. Kendi ekosisteminizin mühendisi olmak için öncelikle beyninizin bağırsaklarınızla, bağırsaklarınızın da beyninizle nasıl iletişim kurduğunu ve bağırsaklarınızdaki mikropların bu etkileşimi nasıl etkilediğini anlamanız gereklidir. Takip eden sayfalarda, bu iletişim sistemleri ile ilgili en son bilimsel bulguları inceleyeceğiz. Başarılı olursam, kitabın sonuna geldiğinizde, kendinize ve çevrenizdeki dünyaya tamamen yeni bir biçimde bakmaya başlayacaksınız.

2

ZİHİN BAĞIRSAKLARLA NASIL İLETİŞİM KURAR?

Otobanda olduğunuzu düşünün ve trafikte sizi çok yakından takip eden bir sürücü birden hızlanıp önünüzde ani fren yapıyor. Ona çarpmamak için siz de hemen frene basıyorsunuz ve kendinizi yan şerite atıyorsunuz. Tam bu sırada adamın güldüğünü görüyorsunuz. Boynunuzdaki kaslar gerilmeye başlıyor, çeneniz sıkışıyor, dudaklarınızı büzüp kaşlarınızı çatıyorsunuz. Yanınızda oturan eşiniz kızgın ifadenizi derhal fark ediyor. Ya da canınızın çok sıkkın olduğu, üzüntülü bir ânınızı hatırlayın. Suratınız düşer, bakışlarınız devrilir ve bunu çevrenizdeki insanlar da fark eder.

Başkalarının yüzündeki duyguları tanımak bize çok doğal gelir. Bu beceri dil, ırk, kültür, milliyet ve hatta öfkeli bir köpeği veya korkmuş bir kediyi tanıyabildiğimiz için tür engelini bile aşar. Doğa, biz insanları çeşitli duyguları kolayca tanıyacağımız ve tepkilerimizi buna göre ayarlayacağımız şekilde programlamıştır. Beyniniz yüzünüzde bulunan çok sayıdaki küçük kasa ayrı ayrı sinyaller gönderdiği için duygularınız çok belirgindir ve bu da her duygunun kendisine karşılık gelen bir yüz ifadesi olduğunu gösterir. Etrafınızdaki insanlar, yüzünüzdeki ifadeyi göz açıp kapayıncaya kadar fark edebilirler. Bu açıdan bakıldığında, her birimiz açık birer kitabız.



ŞEKİL 3. BAĞIRSAKLAR YÜZ İFADELERİNİN AYNA GÖRÜNTÜSÜDÜR

Duygular bir kişinin yüz ifadelerine yansır. Duygularımıza ait benzer ifadeler limbik sistemde oluşan sinirsel sinyallerin etkilediği sindirim kanalının farklı bölgelerinde de görülür. Üst ve alt sindirim kanalına gönderilen sinyaller, eşzamanlı olabileceği gibi farklı yönlere de gidebilirler. Kalın beyaz oklar belirli bir duyguya bağlı olarak mide-bağırsak kasılmalarında oluşan artışı veya azalmayı göstermektedir.

Ancak bizler, bu duyguların bağırsaklarda oluşturduğu belirtilere karşı tamamen körüz. Trafikte sinirleriniz tepenize çıktığında beyniniz, tıpkı yüz kaslarınıza gönderdiği gibi sindirim sisteminize de karakteristik sinyal örüntüleri gönderir ve o da çarpıcı bir şekilde tepki verir. Siz trafikte önünüzü kesen sürücüden dolayı sinirlendiğinizde, mideniz şiddetle kasılarak asit üretimini artırır ve kahvaltıda yediğiniz yumurtanın boşaltılmasını yavaşlatır. Bu arada ince bağırsaklarınız kıvrılıp bükülerek içindeki mukus ve diğer sindirim sularını artırır. Benzer, ancak yine de kendine özgü bir durum endişe duyduğunuzda veya üzüldüğünüzde de

gerçekleşir. Depresyona girdiğiniz zaman bağırsaklarınız neredeyse hiç hareket etmez. Aslında, bağırsaklarınızın beyninizde ortaya çıkan her duyguyu ayna gibi yansıttığını artık biliyoruz.

Bu beyin devrelerinin aktivitesi, diğer organları da etkileyerek hissettiğiniz her duyguya koordineli bir tepki oluşturur. Örneğin, stres altında iken, kalbiniz daha hızlı atar, boynunuz ve omuz kaslarınız gerilir; rahatladığınızda ise bunun tersi olur. Fakat beyin, bağırsaklara diğer hiçbir organın yapmadığı bir şekilde, çok daha yaygın ve bütünleşik bağlantılar ile bağlanmıştır. İnsanlar duygularını hep bu şekilde bağırsaklarında hissettikleri için, dilimiz de bunu yansıtacak ifadelerden yana zengindir. Mideniz her düğümlendiğinde veya içinizde kelebekler uçuştuğunda bundan beyninizin duygu üreten devreleri sorumludur. Duygularınız, beyniniz ve bağırsaklarınız benzersiz şekilde birbirlerine bağlıdır.

Bağırsak tepkileri anormal olan bir hasta tıbbi sistemden yardım istediğinde endoskopide bağırsak iltihabı veya tümör gibi daha ciddi bir şey ortaya çıkmazsa, hekimler sıklıkla hastanın yakındığı belirtilerin önemini göz ardı ederler. Tam olarak rahatlama sağlayamadıkları için hayal kırıklığına uğrayan hekimler, bağırsaklarda görülen bu reaksiyonun gerçek nedenini araştırmadan anormal bağırsak alışkanlıklarını normalleştirmek amacıyla özel diyetler, probiyotikler veya haplar önerirler.

Daha fazla doktor ve hasta, bağırsağın aslında duyguların sergilendiği bir tiyatro olduğunun farkına varsaydı bu tiyatro oyununun hastalar için acı verici bir melodram hâline gelme olasılığı azalabilirdi. ABD nüfusunun yaklaşık yüzde 15'i irritabl bağırsak sendromu, kronik kabızlık, hazımsızlık ve fonksiyonel mide ekşimesi de dâhil beyin-bağırsak rahatsızlıkları kategorisine giren çok çeşitli anormal bağırsak reaksiyonlarına maruz kalmaktadır. Bu kişiler bulantıdan geğirtiye ve karında şişkinlik hissinden dayanılmaz ağrılara kadar uzanan pek çok belirtiden yakınırlar. Şaşırtıcı bir şekilde, anormal bağırsak reaksiyonlarından muzdarip olan hastaların çoğunun, yaşadıkları bu bağırsak sorunlarının aslında

duygusal durumlarını yansıttığı konusunda hiçbir fikri yoktur.

Daha da şaşırtıcı olanı, ne yazık ki çoğu zaman doktorlar da öyledir.

Sürekli Kusan Adam

Bill, gastroenterolog olarak uzun süreli kariyerimde gördüğüm pek çok hasta arasında, belleğimde diğerlerinden daha fazla öne çıkıyor. Bill, 25 yaşındaydı ve 52 yaşındaki annesiyle birlikte muayenehaneme geldiğinde sağlıklı biri gibi görünüyordu. Şaşırtıcı bir şekilde, konuşmayı başlatan kişi annesi olmuştu: "Umarım Bill'e yardımcı olabilirsiniz. Son umudumuz sizsiniz. Gerçekten çaresiz bir durumdayız."

Geçen sekiz yılda, Bill dayanılmaz mide ağrıları ve durdurulamayan kusmalarından dolayı acil serviste sayısız saat geçirmişti. Özellikle rahatsızlığının arttığı zamanlar, haftada birkaç kez acile gittiği oluyordu. Acil servisteki doktorlar rahatsızlığını tedavi etmek için genellikle ağrı kesiciler ve sakinleştirici ilaçlar reçete ediyorlardı fakat hiçbirinin altta yatan gerçek neden hakkında bir fikri yok gibiydi. Daha da kötüsü, bazıları onu uyuşturucu arayışı içinde olan bir hasta olarak etiketlemişti, çünkü tanısal tetkiklerde belirtilerinin şiddetine uyan hiçbir şey çıkmıyordu.

Bill, bu dayanılmaz belirtilerin nedenini araştırmak için kapsamlı tanısal tetkikler yapan, ancak herhangi bir neden bulamayan birkaç gastroenteroloji uzmanına da başvurmuştu. Ağrısı ve kusması devam edince, üniversite eğitimini yarıda bırakmaya ve onunla ilgilenen anne babasının yanına dönmeye mecbur kalmıştı.

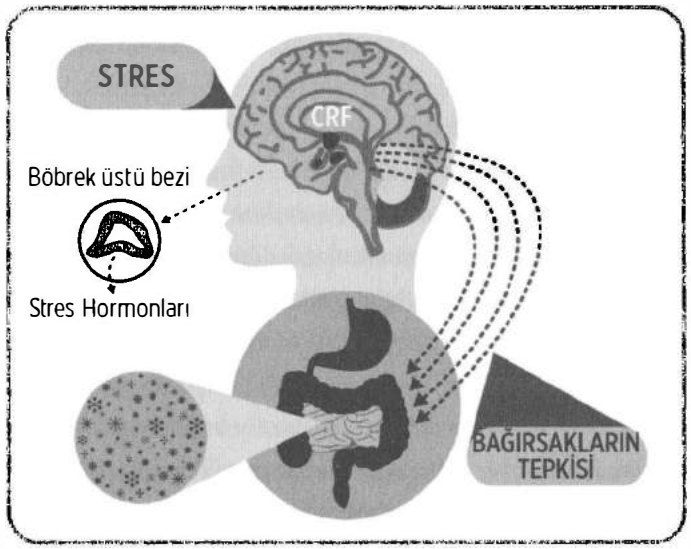
Bir iş kadını olan annesi, doktorların Bill'e doğru tanı koyamamasından dolayı hayal kırıklığına uğramış ve bu konuyu internette araştırmaya başlamıştı. Bana şöyle demişti: "Bence Bill'de siklik (döngüsel) kusma sendromunun bütün semptomları var."

Bill'in doktoru olarak, bunu bizzat kendim görmek istedim.

Beyin-bağırsak bozukluklarında sıklıkla görüldüğü gibi, döngüsel kusma sendromunda belirtilerin kendine özgü şekilde biraraya gelişini açıklamak için pek çok tuhaf teori ileri sürülmüştür. Ancak ekibimin UCLA'daki diğer araştırma gruplarıyla birlikte onlarca yıldır yaptığı araştırmalara dayanarak, en mantıklı açıklamanın beyinde strese karşı oluşan aşırı faal tepkinin başlattığı abartılı bir bağırsak reaksiyonu olduğuna inanıyordum.

Döngüsel kusma sendromlu hastalarda, hastalık nöbetlerini genellikle stresli yaşam olayları ateşler. Yorucu egzersiz, âdet görme, yüksek rakımlara maruz kalma veya basit uzun süreli psikolojik stres gibi görünüşte ilgisiz çok çeşitli uyaran, bir nöbet başlatmak üzere vücutta bir dengesizliğe neden olabilir. Beyin (beynimizin bilinçli kısmı olması gerekmez) böyle bir tehdit algıladığında, tüm yaşamsal işlevlerimizi koordine eden önemli bir beyin bölgesi olan hipotalamusa, kortikotropin salgılatıcı faktör veya kısaca CRF olarak adlandırılan önemli bir stres molekülünün salınımını başlatma sinyali verir; CRF beyin ile bedeni strese karşı tepki moduna sokan bir ana şalter işlevi görür. Bu bozukluğu olan hastalar, CRF sistemleri her zaman hazır bekliyor olsa bile, birkaç ay, hatta yıllar boyunca tamamen belirtisiz bir yaşam sürdürebilirler. Ancak ilave bir stres yaşadıklarında belirtiler yeniden ortaya çıkar.

CRF düzeyleri yeterince yüksekse bağırsaklarınız dâhil vücudunuzdaki her organı ve hücreyi stres moduna sokar. Mükemmel tasarlanmış bir dizi hayvan deneyinde, stresin başlattığı beyin-bağırsak etkileşimleri konusunda dünyadaki uzmanlardan biri olan, UCLA'dan meslektaşım Yvette Tache, CRF'nin vücutta neden olduğu birçok değişimi ortaya koymuştur.



ŞEKİL 4. BAĞIRSAKLARIN STRESE VERDİKLERİ TEPKİ

Beyin, stres gibi bir kişinin içinde bulunduğu normal ve dengeli durumu bozan her türlü rahatsızlığa tepki olarak organizmanın sağlığını ve hayatta kalmasını sürdürmesi amacıyla koordine edilmiş bir tepki ortaya koyar. Kortikotropin salgılatıcı faktör (CRF) strese karşı oluşan tepkiyi harekete geçiren ana kimyasal şalterdir. Hipotalamustan salgılanarak buraya yakın olan bölgelerde etki gösterir. Beyinde stres nedeniyle salgılanan CRF vücutta stres hormonlarında (kortizol ve norepinefrin gibi) artışa neden olur. Bu süreç aynı zamanda bağırsaklardaki mikrobiyotanın yapısına ve aktvitesine etki eden strese bağlı bağırsak tepkilerini de tetikler.

Beyinde, hızlı artış gösteren CRF düzeyleri insanları çeşitli duyulara karşı daha hassas hâle getirir. Bunlar arasında şiddetli karın ağrısı şeklinde ortaya çıkan bağırsak yakınmaları da bulunur. Bağırsaklar giderek daha fazla kasılarak içindekileri dışarı atar, bu da ishale neden olur. Mide yavaşlar ve hatta içeriğini yukarıya doğru boşaltmak için ters yönde kasılmalar gösterir (kusma). Bağırsak duvarının sızdırıcılığı artar, kalın

bağırsak daha fazla su ve mukus salgılar, mide ve ince bağırsaklarımızın iç yüzeyinden geçen kan akımı artış gösterir.

Bill'in durumunda, belirtileri ile ilgili soracağım birkaç temel soru tanı koymama yardım edecekti. Bill'e kusma nöbetleri arasında belirtilerin tamamen kaybolup kaybolmadığını sordum. Kaybolduğunu söyledi. Kendisine ve annesine ailede genetik olarak döngüsel kusma sendromuyla ilişkili kronik bir ağrı bozukluğu olan migren türü baş ağrısı öyküsü olup olmadığını sordum. Gerçekten de hem annesi, hem de büyükannesi migrenden muzdaripti.

"Nöbetlerden hemen önceki dönemde ne tür belirtiler yaşıyorsunuz?" diye sordum. Bill, ağır bir nöbetin öncesinde genellikle yaklaşık 15 dakika süren yoğun endişe, terleme, ellerde soğukluk ve kalp çarpıntısı, yani stres benzeri bir reaksiyonun tüm belirtilerini yaşıyordu. Dahası, bu belirtiler Bill'i sabahın erken saatlerinde uyandırıyordu; bu da sendromun bir diğer belirleyici özelliğidir. (Bu özellik muhtemelen merkezî stres sistemimizin aktivitesindeki diurnal artıştan kaynaklanmaktadır.) Sıcak bir duş veya bir Ativan hapı* kusma nöbetlerini ara sıra önleyebilse de çoğu zaman yararı olmuyordu. "Kusma başladıktan sonra durduramıyorum, derhal acil servise gitmem gerekiyor," diyordu.

"Acil servise gittiğinizde ne yapılıyor?" diye sordum. Bill, doktorlarının gönülsüzce kendisine narkotik ağrı kesiciler verdiğini, bunlarla hemen uykuya daldığını ve bir saat sonra şikâyetleri geçmiş olarak uyandığını anlattı. Önceden yapılmış olan endoskopi ve batın tomografisi de dâhil olmak üzere birçok tanısal tetkikte belirtilerin nedenini açıklayan herhangi bir anormallik saptanmamış ve beyin taraması ile beyinde bir tümörün bulunmadığı da anlaşılmıştı.

Bill'in annesinin internetten koyduğu tanı doğruydu: Oğlunda siklik (döngüsel) kusma sendromu vardı. Burada üzücü olan şey, doktorlar

* Kaygı giderici olarak kullanılan bir ilaç.—ç.n.

doğru tanı koymada defalarca başarısız olmalarına karşın, bu durum aslında kolayca teşhis edilebilirdi ve hiç tıp eğitimi almamış olan annesi internette araştırma yaparak bunu başarmıştı.

Çok sayıda hekimin anormal bağırsak reaksiyonları ile ilgili bilgisinin sınırlı olduğunu ve bu nedenle etkili bir tedaviden yoksun kalınabileceğini görmek için döngüsel kusma sendromunun şiddetli belirtilerinden dolayı acı çekmek zorunda değilsiniz. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 20 kişiden 3'ü, İrritabl Bağırsak Sendromu, fonksiyonel mide yanması veya fonksiyonel dispepsi (hazımsızlık) gibi beyin-bağırsak etkileşimlerindeki değişikliklerden kaynaklanan belirtilere veya sendromlara sahiptir. Bununla birlikte, berbat ve nahoş bağırsak duyularının neden olduğu herhangi bir rahatsızlık hissetmeyen kişiler, bu bozukluklardan herhangi birine sahip olmadan da bağırsak reaksiyonları görülebileceğini bilmelidir.

Döngüsel kusma sendromu, bağırsak reaksiyonlarının anormal hâle gelişinin en çarpıcı örneklerinden biri olsa da tek değildir. Beyin-bağırsak etkileşimlerinin değişikliğe uğraması hepimiz üzerinde güçlü etkilere neden olabilir.

Bağırsağınızdaki Minik Beyin

Yakın bir arkadaşınızla yemeğe çıktığınızı düşünün. Garson orta pişmiş biftek getiriyor ve lezzetli yemeğin zevkine varıyorsunuz. Etin ilk lokmasını ağzınıza koyduğunuz anda ne olacağına dair kısa bir açıklama yapalım; gerçi siz bu anlatacaklarımızı akşam yemeğinizde sohbet konusu yapmak istemeyebilirsiniz.

Yemeğinizi daha çiğneyip yutmadan önce, mideniz araba aküsündeki asit kadar güçlü olan konsantre hidroklorik asit ile dolar. Kısmen çiğnenmiş biftek parçaları oraya ulaştığında, mideniz bunları yoğun bir şekilde öğütmeye başlar ve bifteği minik parçacıklara ayırır.

Bu arada, safra keseniz ve pankreasınız, yağın sindirimine yardımcı olmak için safra ve çeşitli sindirim enzimleri salgılayarak ince bağırsağı sindirime hazırlar. Mideniz minik biftek parçacıklarını ince bağırsağa gönderirken, enzimler ve safra salgısı onları bağırsakların emebileceği ve vücudun geri kalan kısımlarına aktarabileceği besin maddeleri hâline getirir.

Sindirim ilerledikçe, bağırsaklarınızın duvarındaki kaslar, peristalsis adı verilen, yiyecekleri sindirim kanalı boyunca aşağı doğru gönderen özel bir kasılma hareketi uygularlar. Peristalsisin gücü, uzunluğu ve yönü, aldığınız gıdanın türüne bağlıdır; örneğin, bağırsaklar yağların ve kompleks karbonhidratların emilimi için daha fazla zaman ayırırken, şekerli bir içecek için daha az zaman harcarlar.

Aynı zamanda, bağırsak duvarlarının bazı kısımları, sindirilen gıdayı emilimin gerçekleştiği ince bağırsağın iç tabakasına doğru yönlendirmek için kasılır. Kalın bağırsağınızda, güçlü kasılma dalgaları sindirilen besinleri ileri geri hareket ettirerek bağırsak içeriğindeki suyun yüzde 90'ını çıkarır ve emilmesine olanak tanır. Bir başka güçlü kasılma dalgası da içeriği kalın bağırsağın son kısmı olan rektuma doğru taşıyarak dışkılama isteğini tetikler.

Öğünlerin arasında, ilerleyen motor kompleksi (*migrating motor complex*) denen farklı bir basınç dalgası bağırsakların oda temizlikçisi gibi görev yapar, çözünmemiş ilaçlar ve çiğnenmemiş fıstık gibi daha fazla ufalanamayan ve çözünemeyen her şeyi atılmak üzere aşağıya doğru süpürür. Bu dalga yemek borusundan rektuma doğru 90 dakikada bir yavaşça hareket ederek bir Brezilya cevizini kırmaya yetecek güçte basınç oluşturur ve istenmeyen mikropları ince bağırsaktan kalın bağırsağa doğru süpürür. Peristaltik refleksin aksine bu temizleyici dalga sadece sindirim sisteminde hiç yiyecek yokken, örneğin siz uyurken iş görür ve kahvaltıda ilk lokmanızı aldığınız anda derhal durur.

Bağırsaklar, beyninizden veya omuriliğinizden herhangi bir yardım almadan tüm bunları ve daha fazlasını koordine edebilir ve bunun na-

sıl yapılacağını bilen de bağırsak duvarınızı oluşturan kaslar değildir. Sindirimi yönetmek büyük ölçüde enterik sinir sisteminin (ENS - *enteric nervous system*) işidir; bu sistem, yemek borusundan rektuma kadar bağırsakların etrafına sarılmış 50 milyon sinir hücresi ağından oluşur. Bu "ikinci beyin", kafatasınızın içindeki 1,3 kg'lık beyinden daha küçük olabilir, ancak sindirim söz konusu olduğunda mükemmel iş görür.

Columbia Üniversitesi Tıp Merkezi'nde tanınmış bir anatomist ve hücre biyoloğu olan, bağırsaklardaki serotonin sistemini inceleyen ve *The Second Brain* [İkinci Beyin] adlı popüler bilim kitabının yazarı Michael Gershon, enterik sinir sisteminin bağımsız çalışma yeteneğini gösteren bir video hazırlamış. Bu videoda kobay bağırsağının bir kısmı sıvı içine konur ve bu bağırsak parçası plastik bir topağı kendi başına bir ucundan diğer ucuna doğru ilerletir. Bunların tümünü beyin ile herhangi bir bağlantısı olmadan gerçekleştirir. İnsan bağırsağı da büyük olasılıkla bu şekilde bağımsız olarak çalışabilir.

Tüm bu karmaşık sindirim fonksiyonlarının enterik sinir sisteminiz içinde yer alan bütünleşik devreler (milyonlarca sinir hücresi arasındaki anatomik bağlantılar) arasında koordine edilmesi ve bunun beyninizden veya merkezî sinir sisteminin kalan kısmından çok fazla yardım almadan başarılması dikkat çekicidir. Tabii ki her şey yolunda gittiği sürece.

Öte yandan, duygusal beyniniz, görünüşte otomatik olarak gerçekleşen bu işlevlerin her birini berbat edebilir. Akşam yemeğindeki sohbetiniz tatsız bir hâl alıp da arkadaşınızla tartışmaya başlarsanız midenizdeki o harika "et öğütme" işlemi hızlıca son bularak yerini midenin düzgün bir şekilde boşalmasına izin vermeyen spastik kasılmalara bırakır. Yediğiniz lezzetli bifteğin yarısı daha fazla sindirilmeden midenizde kalır. Restorandan ayrıldıktan çok sonra bile, yatağınıza uzandığınızda midenizdeki spazmlar devam eder. Midenizde hâlâ yiyecek olduğu için geceleri gerçekleşen ilerleyici kasılmalar olmaz, bu da bağırsakların temizlenmesini önler. Bill gibi zaten hiperaktif bir beyin-bağırsak ekseni-

ne sahip hastalarda, sağlıklı bir bireye çok fazla zarar vermeyen, stresle ilişkili olan veya duygusal tetikleyiciler, midenin peristaltik hareketlerini kuvvetle engelleyecek, hatta tersine çevirecektir. Aynı zamanda kalın bağırsakta da spastik kasılmalara neden olacaktır. Sanki Bill'in beynindeki uyarı sisteminde bulunan ayar düğmeleri kapalı gibidir, sık sık yanlış alarmlar tetiklenir ve bu da sağlık açısından zararlı sonuçlar doğurur.

Ateşli Silahlar ve Bağırsak Tepkileri

İnsanlar duygularını her zaman içlerinde de hissetmişlerdir ve geçmişte meraklı birçok kişi bu fenomenle ilgili daha fazla şey öğrenmeye çalışmıştır. Ordu cerrahı William Beaumont, 1822'de bağırsak-beyin bağlantısı hakkında daha fazla bilgi edinme fırsatı elde ettiğinde hiç tereddüt etmedi.

Yaz başlarıydı ve Beaumont, Michigan eyaletindeki Mackinac Adası'nda, Huron Gölü'nün üst kesimlerinde bulunan Mackinac Kalesi'nde konuşlandırılmıştı. Alexis St. Martin adlı bir kürk avcısı, kazayla bir metreden yakın mesafeden av tüfeği ile vurulmuştu. Beaumont, onu kazadan yarım saat sonra gördüğünde, St. Martin'in karnının sol üst kısmında el büyüklüğünde bir delik vardı. Beaumont yarayı incelerken, adamın midesini görebiliyordu; midede işaret parmağının girebileceği büyüklükte bir delik açılmıştı.

Beaumont'un mükemmel cerrahi bakımı St. Martin'in hayatını kurtardı, ancak adamın karnındaki yara kapatılamadı ve St. Martin karnında gastrik fistül denilen, vücudunun dışına açılan daimi bir delik ile yaşamaya başladı. St. Martin iyileştikten sonra, bir kürk tüccarının yaptığı işleri yapamıyordu; bu yüzden Beaumont, Michigan'dan New York Eyaleti'ndeki Niagara Kalesi'ne taşındığında, St. Martin'i ailesiyle birlikte yaşamak üzere yardımcı olarak işe aldı. Böylece ikisi, araştırmacı ve çalışma vakası olarak alışılmadık bir ekip oluşturmuş oldular.

Çok geçmeden, Beaumont tarihte insan sindirimini gerçek zamanlı gözlemleyen ilk kişi oldu. Az miktarda haşlanmış sığır eti, çiğ lahana, bayat ekmek ve diğer gıdaları bir ipliğe bağlayarak St. Martin'le bir deney yaptı. İpe dizili bu yiyecekleri St. Martin'in midesine sokup, farklı zamanlarda çıkararak "mide suyu"nun gıdaları nasıl sindirdiğini gözlemledi. Bu zorlu ve rahatsız edici deneyler sırasında, St. Martin'in zaman zaman morali bozulmakta ve sinirlenmekteydi. St. Martin'in mide aktivitesinde oluşan değişiklikleri doğrudan gözlemleyen Beaumont, adamın öfkesinin sindirimini yavaşlattığı sonucuna vardı. Böylece Beaumont, duyguların mide faaliyetini etkileyebileceğini bildiren ilk bilim insanı oldu.

Duygular sadece mideyi değil tüm sindirim sistemini etkiler. Weeks tarafından 1946'da bildirildiğine göre, II. Dünya Savaşı sırasında cephede çalışan askeri bir doktor savaşta karın duvarı geniş hasar almış ve ince ve kalın bağırsakları ortaya çıkmış bir askeri gözlemlemişti. Doktorlar, bu talihsiz askerin yaralı arkadaşları hastaneye geldikçe daha fazla stres yaşadığını ve hem ince, hem de kalın bağırsaklardaki hareketin arttığını görmüşlerdi.

Savaş zamanlarına ait bu ilk birebir canlı gözlemlerden modern bilimsel laboratuvarlarda zihin ile bağırsak arasındaki bağlantıların araştırılmasına kadar yaklaşık 20 yıl geçti. 1960'lı yıllarda, Dartmouth Üniversitesi'nde başarılı bir gastroenterolog olan Thomas Almy daha kontrollü koşullar altında daha fazla sayıda hasta inceledi. Sağlıklı insanlar ve irritabl bağırsak sendromlu hastalarla duygu yüklü görüşmeler yaparak her iki grubun kalın bağırsak aktivitesini izledi. Denekler düşmanlık ve saldırganlık ile tepki verdiklerinde kalın bağırsakları hızla kasılırken, kendilerini umutsuz, yetersiz veya suçlu hissettiklerinde kalın bağırsakları daha yavaş kasılmaktaydı. Daha sonra, başka bilim insanları da bu sonuçları doğrulayarak kalın bağırsaklardaki hareketin, sadece konuşulan konular denekleri kişisel olarak ilgilendirdiği zamanlarda artış gösterdiğini saptadılar.

Günümüzde, bilim insanları beynin her gün yaşadığınız duyguları belirli bedensel tepkilerle ilişkilendirmek üzere donatılmış olduğunu kabul ediyorlar. Bıçak kemiğe dayandığında, bu sinirsel donanım, bağırsak reaksiyonlarımızı yönlendirmeye başlar.

Hastalarıma beyin, enterik sinir sistemi ve bağırsak etkileşimlerini anlatırken kullanmayı sevdiğim bir benzetme vardır.

Bir kasırganın yaklaştığını hayal edin. Federal hükümet, ülkedeki her vatandaşa acil durum talimatları göndermez. Bunun yerine talimatları, gerektiğinde planları halka duyuran ve uygulayan yerel devlet kurumlarından oluşan bir ağa yollar. Doğal bir felaket gibi büyük bir tehdit olmadığında, bu yerel kurumlar her şeyi kendileri düzenleyebilirler. Ancak acil bir durumda federal hükümetten gelen açık bir talimat, yerel düzeyde devam eden birçok rutin faaliyeti geçersiz kılar. Tehdit geçtikten sonra ülke normal faaliyetlerine hızla geri döner.

Benzer şekilde, enterik sinir sisteminiz sindirime ilişkin tüm rutin zorlukları kendi başına hâlledebilir. Ne var ki bir tehdit algıladığınızda, korktuğunuzda veya öfkelendiğinizde, duygusal beyin merkezi, gastrointestinal sistemdeki her bir hücreye ayrı ayrı münferit talimatlar göndermez. Bunun yerine, beynin duygusal devreleri enterik sinir sistemini günlük rutinden çıkarmak için sinyal verir. Duygu geçtikten sonra, sindirim sistemi yerel denetime tekrar geri döner.

Beyniniz bağırsaklarınızdaki bu tür harekete geçirici programları değişik mekanizmalarla uygulamaya koyar. Kortizol ve adrenalin (epinefrin olarak da bilinir) gibi stres hormonlarını salgılar ve enterik sinir sistemine sinir sinyalleri yollar. Beyin iki tür sinir sinyali gönderir: uyarıcı sinyaller (aralarında vagus sinirinin de bulunduğu parasempatik sinirler ile taşınanlar) ve engelleyici olanlar (sempatik sinirler ile taşınanlar). Bu iki sinir yolu genellikle birlikte hareket ederek, özel bir duyguyu yansıtan bağırsak aktivitesini şekillendirmek amacıyla enterik sinir sisteminin

faaliyetlerini düzenleme, ince ayar yapma ve koordine etme konusunda dikkat çekici bir iş görür.

Duygularınız bağırsaklarınızın sahnesinde kendi tiyatrosunu oynarken, uzmanlaşmış hücrelerden oluşmuş büyük bir topluluk da iş başındadır. Aktörler arasında çeşitli bağırsak hücreleri, enterik sinir sistemi hücreleri ve bağırsaklarda yaşayan 100 trilyon mikrop yer alır. Oyunun duygusal etkileri tüm bu oyuncuların davranışlarını ve kimyasal konuşmalarını değiştirecektir. Olaylar dizisi gün boyunca akıp gider; bazen olumsuz, bazen de olumlu hikâyeler içerir. Bir yanda, çocuklarınızla ilgili endişeleriniz; yan şeritteki adam otoyolda giderken direksiyonu aniden önünüze doğru kırdığında yaşadığınız sinir; toplantıya geç kaldığınızda duyduğunuz kaygı; işten çıkarılma korkusu ve maddi sorunlar nedeniyle yaşadığınız stres.

Öte yanda, sahnelenen hikâyede eşinizin sarılması da vardır; bir arkadaşınızdan duyduğunuz güzel sözler veya hoş bir aile yemeği de. Öfke, üzüntü ve korku gibi olumsuz duygularla bağlantılı bağırsak reaksiyonları hakkında çok şey öğrendiğimiz hâlde, sevgi, bağ kurma ve mutluluk gibi olumlu duygular karşısındaki bağırsak tepkileri hakkında neredeyse hemen hiçbir şey bilmiyoruz. Beyin, her şey yolunda iken enterik sinir sisteminin faaliyetlerine müdahale etmekten kaçınıyor mu? Veya mutluluk durumunuzu yansıtan farklı sinir sinyalleri mi gönderiyor? Ve bu tür mutluluk sinyalleri bağırsak mikroplarına, bağırsaklardaki hassasiyete ve yenen bir yemeğin sindirimine ne gibi etkide bulunuyor? Kızınızın üniversiteden mezuniyetini kutlamak için ailenizle birlikte bir yemeğe oturduğunuzda veya meditasyon sırasında içiniz huzurla dolduğunda bağırsaklarınızda neler olup bitiyor? Bağırsak reaksiyonlarının esenliğimiz üzerindeki etkisini tam olarak kavramak istiyorsak bilimin bu önemli sorulara yanıt bulması gereklidir.

Bazı insanlar için, bağırsaklarda sahneye konan oyunlar, romantik komediden ziyade gerilim ve korku hikâyesi içerir. Kronik olarak öfkeli

veya endişeli bir insandaki bağırsak hücreleri, çocukluktan kalma bir senaryoyu kullanarak her gün karanlık piyesler oynayabilirler. Zamanla bu insanların bağırsaklarındaki birçok hücre, sahne talimatlarına uyum göstermeye başlar: enterik sinir sistemindeki sinir bağlantıları değişir, bağırsaktaki algılayıcılar daha duyarlı hâle gelir, bağırsakta bulunan serotonin üretici makineler vites büyültür ve hatta bağırsak mikropları daha saldırganlaşır. Bilim insanlarının fonksiyonel sindirim bozuklukları, kaygı bozuklukları, depresyon veya otizmi olan hastaların bağırsaklarında yaptıkları incelemelerde burada bulunan bağırsak tiyatrocularının çoğunun makyajında ve davranışında değişiklikler bulmaları şaşırtıcı değildir ve bilimsel literatür bu tür gözlemlerle doludur. Buna karşın, böyle bağırsak değişikliklerini hedefleyen tedaviler geliştirme çabaları, bu tür rahatsızlıkları olan hastaların yakınmalarını gidermede başarısız olmuştur. Öte yandan, bağırsak reaksiyonlarını değiştirmek ve dolayısıyla bağırsaktaki hücresel değişiklikleri tersine çevirmek amacıyla beyindeki tiyatro metninin daha olumlu öykülere dönüştürülmesi çok daha fazla umut vericidir. Bağırsaklardaki mikrobiyal değişikliklerinin hipnoz ve meditasyon gibi pozitif zihin odaklı müdahalelerle ilişkili olup olmadığını ve bu değişikliklerin irritabl bağırsak sendromu gibi rahatsızlıkların belirtilerinde iyileşme sağlayıp sağlamadıklarını belirlemek için yapılan çalışmalar hâlen devam etmektedir.

Beyin, Bağırsakların Duygusal Tepkilerini Nasıl Programlar?

Günümüzde, duyguların bedenlerimizi ve bu arada sindirim sistemimizi nasıl etkilediği konusunda çok şey biliyoruz. Bunun nasıl gerçekleştiğini anlamak için önce duyguları üretmede önemli bir rol oynayan ve diğer sıcak kanlı hayvanlarla paylaştığımız ilkel bir beyin sistemi olan limbik

sistemi bilmeniz gerekir. Beyninizdeki gri maddenin derinliklerinde, limbik sistem içindeki duygulara özgü sinirsel devreler, siz kızgınken, korktuğunuzda, incindiğinizde, cinsel olarak uyarıldığınızda ve hatta acıktığınızda veya susadığınızda aktif hâle gelir.

Minyatür bir süperbilgisayar gibi, bu devreler de bedenlerimizin içeride ve dışarıda oluşan değişikliklere en uygun şekilde tepki vermesini amaçlar. Hayatımızı tehdit eden bir durumla karşı karşıya kaldığımızda, limbik sistem binlerce mesajı bir anda vücudun her yanındaki hücrelere ve organlara ileterek bunların davranışlarını kısa süre içinde değiştirebilir.

Bundan sonra nelerin gerçekleştiğini hepimiz biliyoruz. Duyguyla ilgili beyin devreleri, mide ve bağırsaklara sindirim için gereksiz yere enerji harcamasınlar diye içindekilerden bir an önce kurtulmalarını söyleyen sinyaller gönderirler, büyük bir topluluk önünde konuşma yapmadan önce aceleyle tuvalete gitme ihtiyacı duymanızın nedeni bu olabilir. Kalp damar sistemimiz, oksijen açısından zengin olan kanı bağırsaklardan kaslara yönlendirir, sindirimi yavaşlatır ve bizi mücadele etmeye (veya kaçmaya) hazırlar.

Bu tür deneyimler açısından hayvan krallığında yalnız değiliz: Milyonlarca yıl boyunca memelilerin birbirine bağlanmaları, savaşmaları, potansiyel tehditleri değerlendirmeleri ve bazen de kaçmaları gerekmiştir. Evrim, bu durumlara en iyi tepkiyi verebilmemiz için bize ortak bir akıl kazandırmış ve bunu ani tehlikelere karşı otomatik olarak yanıt vermemizi sağlayan bazı devre ve programlara yerleştirmiştir. Böylesi bir yapılanma, acil bir durum karşısında zaman ve enerji kazandırır, çünkü bu tür bütünleşik yanıtlar olmasa her seferinde sıfırdan başlamak zorunda kalırdık. Duygusal işletim programları olarak adlandırılan ve milisaniyeler içinde etkinleşebilen bu sistemler hayatta kalmamızı, gelişmemizi ve çoğalmamızı sağlayacak bir dizi koordine edilmiş davranışı uygulamaya sokar.

Duygusal sinirbilimi alanına (sinirbilimini duygulanım çalışmalarına uygulayan bilim dalı) önemli katkılar sağlayan ve çalışmalarını

Washington Devlet Üniversitesi'nde yürüten sinirbilimci Jaak Panksepp, hayvanlar üzerinde yaptığı deneylerde, beynimizin bedenimizin korku, öfke, üzüntü, oyun, şehvet, sevgi ve annenin yavrusuna gösterdiği bakıma tepkisini yönlendiren en az yedi adet duygusal işletim programına sahip olduğu sonucuna varmıştır. Belirli bir duyguyu hissettiğinizi bilmediğinizde bile, bu programlar gerekli bedensel tepkileri hızlı ve otomatik olarak uygularlar. Utandığınızda yüzünüzü kızartır, korku filmi izlerken tüylerinizi ürpertir, korktuğunuzda kalp atışınızı hızlandırır ve endişeli olduğunuzda bağırsaklarınızı daha hassas hâle getirir.

Duygusal işletim programlarımız genlerimize yazılmıştır. Bu genetik kodlama, kısmen ebeveynlerimizden miras alınır, aynı zamanda hayatımızın erken dönemlerinde yaşadığımız olaylardan da etkilenir. Örneğin, korku ya da öfke programınızı stresli durumlara aşırı tepki vermeye yatkın hâle getiren genler miras almış olabilirsiniz. Buna ek olarak, çocukken duygusal travma yaşadıysanız vücudunuz bu önemli stres-tepki genlerine kimyasal etiketler eklemiş demektir. Sonuçta, bir yetişkin olarak, büyük bir ihtimalle strese karşı abartılı bağırsak reaksiyonları yaşayacaksınız demektir. Bu, aynı stresli duruma maruz kalan iki kişinin çok farklı reaksiyonlar gösterebileceğine ilişkin yaygın gözlemi de açıklar: biri belirgin bir bağırsak reaksiyonu yaşamazken, diğeri mide bulantısı, mide krampları ve ishal ile karşı karşıya kalır. Yaşamın erken döneminde yapılan bu programlama, tehlikeli bir dünyada hayatta kalmak için iyi bir şey olabileceği hâlde, korunaklı bir ortamda güvenli bir şekilde yaşıyorsanız sizin için engelleyici bir durum oluşturur.

Bağırsaklar Strese Girdiğinde

Duygusal işletim programlarımız içinde en çok incelenenler stresli olaylarla ilgili olanlardır. Endişelendiğinizde veya korktuğunuzda, stres tep-

kiniz harekete geçerek iç veya dış tehditler karşısında homeostazı, yani vücudun iç denge durumunu korumaya çalışır.

Stres ile ilgili konuşurken, genellikle günlük hayatın getirdiği baskılardan veya travma ya da doğal afetler gibi daha büyük stres etkenlerinden bahsederiz. Ancak, beyniniz enfeksiyon, ameliyat, kaza, besin zehirlenmesi, uyku bozukluğu, sigarayı bırakma girişimi gibi bedensel olayları veya kadınlardaki menstrual döngü gibi doğal bir durumu bile stres verici olarak algılar.

Stresli olduğunuzda vücudunuzda olanlara yakından bakalım. Ama önce, duygusal beynin etkileyici yetenekleri hakkında biraz daha bilgiye ihtiyacımız var. Bu yetenekleri en iyi yaşamı tehdit eden durumlar gün yüzüne çıkarır.

Beyin bir tehdit olduğuna karar verdiğinde, stres programını harekete geçirir; bu da gastrointestinal sistem de dâhil olmak üzere tüm vücudumuzda en uygun tepkinin verilmesini düzenler. Duygusal işletim programlarımızın her biri belirli bir sinyal molekülünü kullanır; bu nedenle beyindeki belirli bir maddenin salınması, tüm programın beden ve bağırsaklar üzerindeki etkileşimini tetikleyebilir. Beynin özel sinyal molekülleri arasında, muhtemelen adını daha önce duyduğunuz birkaç hormon vardır: endorfinler, bir ağrı kesici olarak etki eder ve vücudun kendini iyi hissetmesini sağlar; arzu ve motivasyonu tetikleyen dopamin ile bazen "aşk hormonu" olarak da adlandırılan, güven ve çekicilik duygularını tetikleyen oksitosin. Bu sinyalmolekülleri aynı zamanda, stres anında ana şalter görevi gören kortikotropin salgılatıcı faktörü veya CRF olarak bilinen molekülü de içerir.

Sağlığınız kusursuz olsa ve siz de deniz kenarında huzurlu bir şekilde uzanıyor olsanız bile, CRF, böbrek üstü bezlerinizin ürettiği kortizol hormonunun miktarını düzenleyerek zinde olmanızda çok önemli bir rol oynar. Kortizol, normal günlük dalgalanmalarıyla yağ, protein ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyerek bağışıklık sistemini kontrol altında tutmaya yardımcı olur.

Ne var ki stres programı etkinleştiğinde, CRF-kortizol düzeylerinde belirgin bir artış olur. Stres altındayken, beyninizde ilk tepki veren bölge, yaşamsal işlevlerinizi kontrol eden ve CRF'nin ana üretim yeri olan hipotalamustur. Kimyasal bir aracı sayesinde, CRF salınımını, kortizol pompalamaya başlayan böbrek üstü bezlerinin etkinleşmesi izler ve böylece kortizolün kan dolaşımındaki düzeyi artarak metabolik talepteki beklenen artış için vücudu hazırlar.

Stresin ana şalteri olan CRF, hipotalamustan salgılandıktan sonra yakınlardaki başka bir beyin bölgesine, kaygı ya da korku hissini tetikleyen amigdalaya yayılır. Amigdalanın bu şekilde harekete geçirilmesi vücutta kalp çarpıntısı, avuç içlerinde terleme ve sindirim sisteminin içeriğini bir an önce atma isteği olarak kendini gösterir.

Sindirim sisteminizdeki stres kaynaklı bu değişiklikler, bir yemeğin tadını çıkarmanın en ideal yolu gibi gözükmeyebilir, zaten öyle de değildir. Bundan sonra, özellikle stresli geçen bir günün ortasında abartılı bir öğle yemeğinin iyi bir fikir olmayabileceğini unutmayın.

Daha rahat bir hâldeyken yemek yeseniz bile, yemekte nahoş bir bağırsak tepkisi yaşama olasılığınız her zaman vardır. Duygusal bir motor program tetiklendiğinde, etkileri saatler boyu, hatta bazen yıllarca sürebilir. Düşüncelerimiz, geçmiş olayların anıları ve gelecekten beklentilerimiz beyin-bağırsak ekseninde gerçekleşen faaliyetleri etkileyerek bazen acı verici sonuçlara yol açabilir.

Örneğin, bir zamanlar eşinizle akşam yemeğinde tartıştığınız restorana tekrar gittiğinizde, bu sefer samimi bir yemek sohbeti olmasına rağmen, anılarınız öfke programınızı tetikleyebilir. Bu bir İtalyan restoranıysa, herhangi bir İtalyan restoranı ya da sadece deniz ürünlü risottonun düşüncesi bile öfke programını uyarabilir. Bu senaryoyu, belli yiyecekleri sindirim rahatsızlığına neden olduğu için suçlamaya meyilli olan hastalarıma sıklıkla anlatırım. Bu hastalara sahip oldukları belirtilerin sorumlusunun yiyecekler mi yoksa önceden yaşadıkları bir olay

mı olduğunu düşünmelerini söylerim. Belirtileri tetikleyen koşulları düşünmeye başladıklarında, beyin-bağırsak bağlantısının inanılmaz gücünü sıklıkla fark ederler.

Bağırsaklarınızdaki Ayna

Bill gibi döngüsel kusma sendromlu bir hastaya veya beyin-bağırsak ekseninde başka tür bozuklukları olan hastalara verebileceğim en önemli bilgilerden biri, sıkıntı verici belirtilere neden olan şeyi ve bu bilginin ilgili durumun tedavisini nasıl belirlediğini basit ve bilimsel bir şekilde açıklamaktır. Bu basit açıklama, teşhis konusundaki belirsizliği genellikle azaltarak hastanın olduğu kadar ailesinin de kafasını rahatlatır. Bilim, aynı zamanda etkili bir tedavinin hazırlanması için gerçekçi bir temel oluşturur.

Klinikte Bill'e, beyninin çok fazla CRF ürettiğini anlattım. Beynindeki aşırı CRF salınımı, sadece endişe duymasını değil, aynı zamanda kalp çarpıntısı, avuçlarında terleme, peristalitizmi tersine çeviren ve mide içeriğinin yukarı doğru gitmesine neden olan abartılı mide kasılmaları ve kalın bağırsağındaki aşırı kasılmalar ve buna bağlı hissedilen kramp tarzı ağrılar ile bağırsak içeriğinin hızla dışarı atılmaya çalışılması gibi durumlara da neden olmaktaydı. Bill ve annesi, bu bilgilerle fark edilir şekilde rahatladılar, çünkü görünüşe göre ilk defa birisi Bill'in bu belirtileri için bilimsel bir açıklama yapmıştı.

"Peki neden nöbetler her zaman sabahın erken saatlerinde başlıyor?" diye sordu Bill'in annesi. Ona, beyindeki normal CRF salgılanmasının sabahın ilk saatlerinde zirve yaptığını ve gün ortasına kadar giderek azaldığını anlattım. Dolayısıyla, döngüsel kusma sendromlu hastalarda, beyin CRF'sinin sabahın erken saatlerinde sağlıksız düzeylere ulaşması muhtemeldir.

Beynimizin ve bağırsaklarımızdaki sinir sisteminin bağırsakların çalışmasını yönlendirmek için birlikte nasıl çalıştıklarını öğretmek amacıyla onlara CRF'nin vücutta nasıl acil durum ilan ettiğini ve bedenin barış zamanından savaşa nasıl geçtiğini anlattım. "Bu bana çok mantıklı geliyor," dedi Bill, "peki, benim durumumda, neden uykunun tam ortasında, herhangi bir büyük stres olmadan bunlar gerçekleşiyor?" diye sordu.

"Sorun da tam olarak burada," diye yanıtladım. Beynindeki acil durum mekanizmaları üzerindeki normal frenlerin kendisinde bozuk olduğunu, bunun da basit ve önemsiz olayların korku ile bağlantılı programın tetiklenmesine yol açtığını anlattım. "Bu, birçok kez alarmın yanlış çalmasına neden olur," diye ekledim.

"Neyse ki neler olduğunu sonunda öğrenebildik," diye sevindi annesi. Ancak bir soruna açıklama getirdiğinizde, çözüme giden yolun sadece yarısını almış olursunuz. Bu nedenle annesi, nöbetlerin önlenmesi için neler yapabileceklerini sordu.

Hayatını tam olarak yaşamasına engel olan bu korkunç nöbetlerin önlenmesine yardım etmek için, Bill'e hiperaktif olan stres devrelerini sakinleştiren ve normalden fazla salınan CRF'nin neden olduğu aşırı duyarlılığı azaltıcı bazı ilaçlar yazdım. Bunlardan bazıları nöbetlerin sıklığını azaltmayı, bazıları ise nöbet oluştuğunda bunu durdurmayı amaçlıyordu. Neyse ki uygun tedaviyle, çoğu döngüsel kusma hastası belirgin bir şekilde iyileşme gösterir; nöbetler seyrekleşir ve gelişmekte olan bir nöbetin durdurulması daha kolay olur. Zamanla, hastalar kendilerini normal yaşamdan alıkoyan tekrarlayıcı nöbet korkusundan kurtulurlar ve bu da çoğu kez ilacın azaltılmasına veya bırakılmasına olanak tanır.

Bill'de de tam olarak aynısı oldu. Onu üç ay sonra gördüğümde, tek bir kusma nöbeti geçirmişti ve bunu da ona reçete ettiğim Klonopin adlı kaygı giderici ilacı alarak durdurmuştu. Yıllarca acı çektikten ve acil servisteki doktorların aşağılayıcı yorumlarına katlandıktan sonra, nihayet hayatını yeniden kurabildiği için heyecanlıydı. Gördüğüm di-

ğer döngüsel kusma hastaları, bilişsel davranış terapisi ve hipnoz gibi ek tedavilere de gereksinim duymuştu ama Bill bunlara ihtiyaç duymadı. Üniversitede derslerine tekrar başladı ve hatta zaman içinde kullandığı ilaçları epey azaltabildi.

Hepimiz, benim klinikte her gün yaptığım gibi, Bill gibi hastalardan bir şeyler öğrenebiliriz. Bir iş görüşmesi yapmaktan endişe duyan ya da trafik sıkışıklığı veya bir randevuya geç kalmak gibi geçici üzüntüler gibi normal içsel tepkiler asla önemli bir sorun değildir. Bununla birlikte, böyle duyguların öfke, keder ya da tekrarlayan korku biçiminde kronik olarak ortaya çıktıklarında bağırsaklarımız ve orada yaşayan çok sayıda bağırsak sakini üzerinde zararlı etkileri olduğunu aklımızdan çıkarmamalıyız. Unutmayın ki bu içsel tepkiler oyunlarını çok büyük bir sahnede, çok sayıda aktörle oynarlar. Bir bardak su ile kolayca giderebileceğimiz susuzluk duygusu veya birkaç dakika sürüp geçen akut bir ağrı söz konusu olduğunda, bu büyük bir sorun oluşturmaz. Duyguların bağırsaklarımızda daima bir ayna görüntüsüne sahip olduğunu anımsadığımızda ve kronik öfke, üzüntü veya korkunun sadece sindirim sağlığımıza değil, genel vücut ve zihin sağlığımıza da zararlı etkileri olabileceğini düşündüğümüzde durum çok daha endişe verici bir hâl alır.

3

BAĞIRSAKLARINIZ BEYNİNİZLE NASIL KONUŞUR?

Sabahtan akşama kadar, siz gündelik hayatın sorumluluklarıyla boğuşurken, karnınızda olup bitenler ne sıklıkla aklınıza geliyor? Çoğu insan gibiyseniz muhtemelen pek fazla değil. Ancak her ne kadar bağırsaklarımız kendi işlerini sessiz sakin bir şekilde yürütseler de mide ve bağırsaklarınızda gerçekleşen olaylar aslında çok önemlidir. Bu bağırsak duyularını ilk elden izlemek için şu deneyi yapmaya çalışın: Dikkatinizin dağılmayacağı sakin bir gün seçip, o gün sabahtan akşama dek bağırsaklarınızın gün boyunca ürettiği tüm duyulara dikkatinizi odaklayın.

Bunlar, normalde fazla dikkat etmeyeceğiniz duyulardır: hemen fark edilmeyen fiziksel hisler ve seslerin yanı sıra arka planda bunlara eşlik eden duygular. Elinizden geldiğince bu hisleri fark etmeye ve bir kâğıda yazmaya veya oluştukları anda akıllı telefonunuza dikte etmeye çalışın. Ayrıca bunları duyumsadığınız anda ne yapıyor olduğunuz, nasıl hissettiğiniz ve ne yediğiniz hakkında bilgileri de eklemek isteyebilirsiniz. İşte böyle bir deneyin bir örneği: Yıllar önce yürüttüğümüz bir araştırmaya katılan 26 yaşında, sağlıklı bir araştırma gönüllüsü olan Judy tarafından gerçekleştirilen bir günlük bağırsak duyuları çalışması. Judy, Pazar sabahı erkenden uyanıyor, bir fincan kahve içtikten sonra günlük sabah koşusuna çıkıyor. Önceki deneyimlerinden, dolu midenin egzersiz yap-

maya engel olduğunu bildiği için 5 kilometrelik koşudan önce hiçbir şey yemiyor. Koşudan döndüğünde annesi ve yakın bir arkadaşı ile haftalık telefon görüşmelerini yapıyor. Onlarla konuşmayı bitirdiğinde, karnı zil çalmaktadır bile. Mantarlı omlet ve üzerine krem peyniri sürülmüş, ekşi mayalı taze bagetten oluşan her zamanki Pazar kahvaltısına büyük bir iştahla başlıyor.

Judy en sevdiği öğünden haz alarak kahvaltısının keyfini çıkarıyor. Aynı zamanda gazetede ilginç bir yazı okuduğu için aslında ne yediğine pek de dikkat etmiyor. Bir süre sonra doyduğunu hissedip, omletin yarısını tabağında bırakıyor. Erkek arkadaşıyla sahilde bisiklet binmeyi planlamışlardı, evden çıkmadan önce büyük tuvaletini yapmak için tuvalete gitmesi gerekiyor. Erkek arkadaşı ile birlikte sahilde harika zaman geçiriyorlar. Akşam eve döndüğünde saat 7'yi gösteriyor.

Hafif bir akşam yemeğinden sonra Judy, Pazartesi sabahı işte yapması gereken sunum için pek hazırlanmadığını fark ediyor. Endişelenmeye başlıyor ve tam göbeğinin üzerinde tatsız bir his duyumsuyor. Sunumunu bitirmeye çalışırken bu tatsız his yavaş yavaş kaybolmaya başlıyor ve saat 10'da yatmaya ve sabah erken kalkıp sunumunu mükemmel hâle getirmeye karar veriyor. Alarmı sabah 05:30'a kuruyor ama iyi uyuyamıyor. Her uyandığında karnından gurultular geliyor, bazen bu guruldama karnı boyunca yavaşça ilerleyerek epey ses çıkarıyor. Sonunda kalkıyor, mutfağa giderek kahvaltıdan kalan omleti bitiriyor. Karnının gurultusu geçiyor, kendini daha iyi hissediyor ve yeniden uykuya dalıyor.

Bunu bir düşündüğünüzde, muhtemelen tam farkına varmasanız bile siz de gün içinde benzer şekilde bağırsak duyuları yaşamaktasınızdır. Hepimiz hayatımız boyunca yaşadığımız bu duyulara alışmış durumdayız. Hayatta kalma açısından bakıldığında, bağırsak duyularımıza böylesine az dikkat ediyor oluşumuz ve onları pek de fark etmeyişimiz aslında iyi bir şeydir: Modern dünyanın karmaşıklığına ve aşırı yoğun

bilgi akışına uyabilmek zaten zordur. Her günü bağırsaklarınızdan gelen gurultulara ve kasılmalara yoğunlaşarak harcadığınızı veya her akşam sindirim kanalınızı temizleyen yüksek salınımlı bir kasılmanın sizi uyandırıp durduğunu düşünebiliyor musunuz? Bu duyulara sürekli olarak dikkat etmek zorunda kalsaydık başka hiçbir şeye konsantre olamazdık. Böyle bir durumda, bir akşam yemeği sohbeti yürütemezdiniz, öğle yemeğinden sonra biraz uzanıp kestiremezdiniz, Pazar günkü *New York Times*'ı okuyamaz ya da gece boyunca rahatça uyku çekemezdiniz.

Genellikle farkında olduğumuz tek bağırsak duyuları, bir tepki vermemiz gerekenlerdir; bir şeyler yememizi anımsatan açlık hissi, yemeyi bırakma zamanı geldiğinde ortaya çıkan doyma hissi veya bir tuvalet aramamızı sağlayan karnımızda dolgunluk hissi gibi. Mide ağrısı, mide ekşimesi, bulantı, sürekli şişkinlik hissi ya da daha da kötüsü gıda zehirlenmesi veya viral gastroenterit gibi bazı gastro-felaketleri yaşayana kadar bağırsak duyularının çoğundan habersiz kalırız. Ya da normal miktarda yemek yedikten sonra bile çok fazla yediğimizi düşünebilir, kendimizi berbat hissedebiliriz. Birdenbire, bağırsağımızdaki duyusal bilgiler —genellikle bizim iyiliğimiz için— oldukça belirginleşiverir. Bu tatsız duyular bizi yardım aramaya yönlendirir ve bir daha asla unutmamamızı sağlayarak gelecekte bizi sıkıntıya sokan şeylerden kaçınmamıza yardım eder.

Çok Şey Hisseden Beyin

Çoğu insan bilinçli olarak bağırsak duyularının tümünü fark etmese de bunun bazı önemli istisnaları vardır. Bu istisnalardan biri, kalp atışlarını ve bağırsaklarının içinden geçen gıdaları kolayca hissedebilen çok seçkin bir grup insanı içerir. Bu kişiler, bağırsakları da dâhil olmak üzere bedenlerinden kaynaklanan tüm sinyallerle ilgili daha fazla farkındalık gösterirler. Beyin görüntüleme deneylerinde, bu kişilerin beyin ağları-

nın dikkat ve algısal değerlendirme ile ilgili tepkilerinin artmış olduğu gösterilmiştir.

Bu kuralın diğer istisnasını, bağırsaklarından gelen bozuk sinyalleri algılayan, nüfusun talihsiz yüzde 10'luk bölümüdür. Bu kişilerin duyumsadığı bozuk bağırsak sinyalleri beyinlerine iletilen gerçek duyusal bilgilerle eşleşmez. Hekimlik hayatımda gördüğüm pek çok hastanın içinde, çok nazik bir beyefendi, vücut duyularını artmış bir farkındalıkla algılayan insanlara bir örnek olarak öne çıkmaktadır.

Frank, son 5 yıl içinde yaşadığı sindirim sorunları nedeniyle beni görmeye geldiğinde 75 yaşında, emekli bir öğretmendi. Bu sorunlar arasında tipik İBS (irritabl bağırsak sendromu) belirtilerinden olan karında şişkinlik hissi ve düzensiz bağırsak hareketleri de vardı. Bununla birlikte, İBS belirtileri onun tek yakınması değildi. Aynı zamanda uzun süredir yemek borusunun üst kısmında bir şey sıkışmış gibi hissettiren nahoş bir duygu, geğirme nöbetleri, sternum (göğüs kemiği) arkasında mentole benzeyen, öksürme isteği uyandıran bir rahatsızlık hissi ve nefes alırken yeterince hava alamama hissi gibi başka sıkıntılar da yaşamaktaydı. Bu belirtiler Frank bana başvurmadan yaklaşık 5 yıl önce, eşini ciddi bir hastalık nedeniyle kaybettiği dönemde başlamıştı.

Frank'a teşhis koymamda yardımcı olacak daha fazla bilgi için daha detaylı sorular sorduğumda, çocukluktan beri hafif İBS benzeri belirtiler yaşadığını anlattı. Bu belirtilerin nedenini bulmak için akciğerleri, sindirim sistemi ve kalbi tekrar tekrar geniş kapsamlı tetkikler yapılarak araştırılmış, bunların sonucunda yakınmalarını açıklayacak makul bir sebep bulunamamıştı. Bu nedenle, yaşadığı sıkıntılar muhtemelen bir çeşit işlevsel gastrointestinal bozukluktan kaynaklanmaktaydı. Bu belirtileri en çok, yemek borusunun başından kalın bağırsağın sonuna kadar sindirim sisteminin farklı bölgelerinde oluşan, bağırsak duyularına yönelik genel bir aşırı duyarlılıkla uyuşmaktaydı. Bazı hekimler Frank'ın belirtilerini tamamen psikolojik olarak kabul ederek ciddiye

almamıştı. Oysa günümüzde, sindirim sistemimizde aralarında mentol gibi kimyasal maddeleri tanıyabilen özel moleküllerin de yer aldığı karmaşık yapıda algılayıcıların bulunduğunu biliyoruz. Ancak Frank'taki bu aşırı duyarlılığı beş yıl önce tetikleyen şey ne olabilirdi?

Frank'ın ikinci eşi buna olası bir açıklama getirdi: Frank, uzun bir süredir hayvansal yağ ve şeker bakımından zengin yiyecekleri içeren sağlıksız bir şekilde beslenmekteydi. Karısı Frank'ın iştahına yenilip çikolatalı kek, pizza, patates kızartması veya yağlı peynir yediği zamanlarda belirtilerinin daha da kötüleştiğini fark etmişti. Bu yağlı gıdaların bağırsak beyin iletişiminin hassaslaşmasında rol oynaması mümkün mü? Frank gibi hastalar, sadece normal bağırsak fonksiyonlarına (kontraksiyonlar, genişlemeler, asit salınımı) karşı daha duyarlı olmakla kalmazlar. Böyle hastalarda yapılan çok sayıda çalışmadan biliyoruz ki bazıları bağırsakların içine konan bir balonun şişirilmesi veya yemek borusunun asidik bir çözeltiye maruz bırakılması gibi deneysel uyaranlara karşı da aşırı hassasiyet gösterirler.

Bağırsaklardaki duyusal sistemin karmaşıklığı göz önüne alındığında, bu sistemin bizim için iyi olmayabilecek ancak yine de çoğu insanın hiç belirti göstermeden tolere edebileceği normal gıda bileşenlerine aşırı tepki vermek veya gıda katkı maddelerine ya da alınan gıdaların miktarındaki değişikliklere karşı aşırı duyarlı olmak gibi rahatsızlıklara yatkın olması şaşırtıcı değildir. Acaba "Frank gibi insanlar kömür madenindeki kanaryalardır, gelmekte olan felaketten ilk önce onlar etkilenir," diyebilir miyiz?

Bağırsaklarınız tarafından toplanan duyusal bilgilerin yüzde 90'ından fazlası hiçbir zaman bilinçli olarak fark edilmezler. Çoğumuz için, karnımızdaki günlük duyuları görmezden gelmek kolaydır ancak enterik sinir sistemi bunları dikkatle izler. Duyusal mekanizmalardan oluşan karmaşık bir sistem sayesinde bağırsak duyularınızın çoğu, sessizce bağırsaklarınızdaki küçük beyne yönlendirilerek günün 24 saati sindirim sisteminizin en iyi şekilde çalışmasını sağlamak için yaşamsal bilgiler sağlar. Ancak bağır-

sak duyu akışının büyük bir kısmı yukarıya, beyne doğrudur. Vagus sinir yoluyla iletilen sinyallerin yüzde 90'ı bağırsaktan beyne doğru gönderilirken, trafiğin yalnızca yüzde 10'u beyinden bağırsaklara doğru karşıt yönde ilerler. Aslında bağırsaklar, faaliyetlerinin çoğunu beynin herhangi bir müdahalesi olmaksızın gerçekleştirebilirken, beyin bağırsaklardan gelen yaşamsal bilgilere büyük ölçüde bağımlı gibi görünmektedir.

Bağırsaklarınızın gönderdiği bilgilerin hangileri bu kadar yaşamsal önem taşır? Tahmin edebileceğinizden çok daha fazlası. Bağırsaklarda bulunan birçok algılayıcı, enterik sinir sistemini kasılmaları en uygun şekilde oluşturmak için bilmesi gereken her şey hakkında bilgilendirir. Böylece bağırsak hareketlerinin gücü, yönü, sindirilen yiyeceklerin mide ve bağırsaklardan geçişinin hızlandırılıp yavaşlatılması ve sindirimin en iyi şekilde gerçekleşmesi için mide asidinin ve safra salgısının doğru miktarlarda salgılanması sağlanmış olur. Enterik sinir sistemi midedeki yiyeceklerin varlığı ve miktarı, yediğiniz gıdaların boyutu ve kıvamı, sindirilen yemeklerin kimyasal yapısı ve hatta bağırsak mikrobiyotanız ve onun faaliyetiyle ilgili bilgileri toplar. Acil bir durumda, bu algılayıcılar parazit, virüs, patojenik bakteri ve toksinlerin yanı sıra bağırsaklardaki iltihabi tepkileri de belirler. Aslında akut bağırsak iltihabı, algılayıcıların pek çoğunu normal uyaranlara ve olaylara karşı daha duyarlı hâle getirir. Bu bilgiler, sindirim sisteminin düzgün şekilde çalışmasını sağlamak için hayati bir öneme sahip iken, enterik sinir sistemi bilinçli duyular üretme yeteneğine sahip değildir. Gershon'un *The Second Brain* [İkinci Beyin] adlı kitabı çıktığında, enterik sinir sisteminin yetenekleri hakkında çok sayıda spekülasyon başlatmıştı. Hatta bazıları, ikinci beynin yalnızca algılama yeteneğini değil, duygularımızın ve bilinçaltının da zemini olup olmayabileceğini merak etmekteydi. Bununla birlikte, bu spekülasyonların yanlış olduğunu neredeyse kesinlikle söyleyebiliriz. Bağırsaklardan gelen duyusal bilgiler aynı zamanda beyninize de gönderilir ve sadece bu duyumlara dikkat ederseniz onları hissedebilirsiniz.

Günde 24 saat, haftanın yedi günü, mide-bağırsak kanalımız, enterik sinir sistemi ve beynimiz sürekli iletişim hâlindedir ve bu iletişim ağı, genel olarak sağlığımız ve esenliğimiz için şimdiye kadar hayal edebileceğimizden çok daha önemli olabilir.

Bağırsaklarınızla Algılama

Lezzetli bir hamburgerden bir ısırık aldığınızda, taze, çıtır çıtır bir bagetten bir parça koparıp ağzınıza attığınızda, bir kâse New England deniz tarağı çorbasını keyifle kaşıkladığınızda veya güzel bir çikolatanın enfes tadını damağınızda hissettiğinizde... Aldığınız tat nedir?

Size cevabı dilinizin tat tomurcuklarında bulunan reseptörler verecektir. Bir hücrenin dış zarına gömülü olan bu moleküller, bir kilidin kendisine uyan anahtarı tanıdığı gibi yediğiniz veya içtiğiniz şeylerde bulunan belirli kimyasalları tanırlar. Bu reseptör bir gıda maddesi üzerindeki böyle bir kimyasala bağlandığında beyninize bir mesaj gönderir ve beyniniz ağzınızdan ve dilden aldığı duyusal bilgi akışı sayesinde belirli bir tadı oluşturmuş olur.

Dilinizdeki tat reseptörleri, tatlı, acı, tuzlu, ekşi ve umami olmak üzere beş farklı tat özelliğini saptayabilir. Bu özelliklerin birleşimi ağzınıza aldığınız yiyeceğin lezzetini belirler. Buna ek olarak, yediğinizin kıvamı —bir havucun kıtırlığı, yoğurdun pürüzsüz dokusu veya spagettinin eşsiz kıvamı— besinlerin mekanik özelliklerini tanımada uzmanlaşmış başka reseptörleri uyarır. Ağzınızda kodlanmış tüm bu duyumlar bir araya gelerek, tat olarak bildiğiniz deneyimi yaratır. Gıda şirketleri, bu deneyimi en üst düzeye çıkaran yiyecekleri tasarlamada ustadırlar.

Şaşırtıcı bir şekilde, son araştırmalar, tat alma ile ilgili olan bazı mekanizmaların ve moleküllerin ağzınızla sınırlı olmadığını, aynı zamanda mide-bağırsak sistemimize de dağıldığını göstermiştir. Bilim, acı ve tatlı

reseptörler için durumun böyle olduğunu kesin bir şekilde göstermiştir. Nitekim insan bağırsağında acı tadı algılayan 25 farklı reseptörün bulunduğu kanıtlanmıştır. Bağırsaklardaki tat reseptörlerinin tat alma deneyimlerimizle ilgisinin çok az olduğunu veya hiç olmadığını bilmemize karşın, bağırsak-beyin eksenindeki işlevleri hakkında pek bir şey bilmiyoruz. Bununla birlikte, bu reseptör molekülleri (önceki bölümde tartıştığımız serotonin içeren hücreler gibi) bağırsak duvarındaki duyusal sinir uçlarında ve hormon içeren dönüştürücü hücreler üzerinde bulunur, bu da onlara bağırsak ile beyin arasındaki diyaloğa katılmak için mükemmel bir konum sağlar.

Bu reseptörlerin bazıları sarımsak, acı biber, hardal ve wasabi gibi bitkilerde ve baharatlarda bulunan spesifik moleküller tarafından etkinleştirilirken, diğerleri mentol, kafur, nane, soğutucu maddelere ve hatta kenevire (kanabis) tepki verirler. Bugüne kadar, bu fitokimyasal reseptörlerin (bitkilerdeki özgün kimyasalları tanıyan reseptörler) 28 tanesi sadece fare bağırsağında tespit edilmiş olup, buna benzer veya daha fazla çeşitliliğe sahip ve bitkilerdeki çeşitli kimyasallara karşı duyarlı reseptörlerin insan bağırsağında da olduğundan kuşku duymamız için hiçbir sebep yoktur.

Çoğumuz dilimizdeki tat reseptörlerini uyarmak için çeşitli baharat ve otları kullanırız, böylece yemeğin lezzetini artırmış oluruz. Giderek artan sayıda insan doğal tedavilere inanmakta, otları veya bunların özlerini özellikle tıbbi amaçlarla tüketmektedir. Bitkisel tedavi uzmanları size çeşitli bitki ve otların sağlık açısından ampirik olarak türetilen yararlarını bıkıp usanmadan anlatabilirler. Bununla birlikte, dünyanın pek çok yerinde, baharatlar kültürün ayrılmaz bir parçasıdır. Acı biber içermeyen bir Hint ya da Meksika yemeğini, taze otlu çeşnilerin ve yoğurdun bulunmadığı bir İran yemeğini veya nanesiz Fas çayını kim düşünebilir?

İnsanların çeşitli ot ve baharatlara yönelik lezzet tercihlerinin bölgesel ve coğrafi farklılıklar göstermesinin, bunların tüketimini teşvik etmek için

evrildiği ve dünyanın farklı yerlerine özgü yaygın görülen hastalıklara karşı koruma sağladığı görüşü akla yatkındır. Örneğin, dünyanın gelişmekte olan birçok bölgesinde baharatlı gıdaların tüketimi, insanları gastrointestinal enfeksiyonlardan koruyor olabilir mi? Benzer şekilde, İran yemeklerinde taze otların tüketimi veya Fas'ta yemeklerden sonra zorunlu olarak nane çayının içilmesi hazımsızlığı önlüyor mudur? Dünyadaki yaygın kullanımlarına nasıl açıklama getirdiğimize bakılmaksızın, bu bitki türevi maddeler bizleri ve bağırsak-beyin eksenimizi çevremizdeki bitkilerin çeşitliliği ile yakından ilişkilendirir. Çeşit çeşit bitkiden zengin bir beslenme ile elde edilen çok sayıda fitokimyasal madde ile birlikte bunlara bağırsaklarımızda mükemmel şekilde uyan bir dizi duyusal mekanizma, çevremizdeki dünyayla iç ekosistemimizi (bağırsak mikrobiyomumuzu) birbiriyle uyumlu hâle getirir.

Bağırsağımızda neden bu kadar çok algılayıcı var? Tatlı yiyecekleri algılayan reseptörler gibi, bazı reseptörler yediğimiz gıdaları metabolize etme şeklimizde önemli bir rol oynarlar. Tatlı reseptörlerimiz (karbonhidratların sindirilmesiyle oluşan) glikozu veya yapay tatlandırıcıları algıladığında, glikozun kan dolaşımına emilimini ve pankreastan insülinin salınmasını uyarırlar. Beyne sinyal göndererek tokluk duygusu yaratan diğer birçok hormonun salınmasını da tetiklerler.

Bağırsağın acı tat reseptörlerinin işlevi bir sır olarak gizemini korumaktadır. Enterik sinir sisteminde uzman olan ve bağırsaklardaki tat reseptörleri ile yoğun bir şekilde ilgilenen, UCLA'dan meslektaşım Catia Sternini, bu reseptörlerin bir kısmının bağırsak mikrobiyotası tarafından üretilen metabolitlere tepki verebileceğini ve yüksek miktarda yağ alımı ile bağırsak mikrobiyotasındaki yağla ilişkili değişikliklerin sonucu olarak bu reseptörlerde oluşan değişimlerin obezitede rol oynayabileceğini ileri sürmektedir. Ortak bir çalışmada, obez deneklerde bu hipotezi destekleyen bulgular elde ettik.

Gastrointestinal sistemdeki acı tat reseptörlerinin olası başka roller de oynadığı ileri sürülmektedir. Bu reseptörlerin uyarılmasıyla, iştahı

artırmak için beyne iletilen açlık hormonu ghrelinin salgılandığı gösterilmiştir. Birçok Avrupa ülkesinde yemeklerden önce acı bir aperatif içmek gibi eski bir alışkanlık vardır, bu alışkanlığın bağırsaktaki acı tat reseptörlerini uyararak ghrelin salgılanmasını başlattığı ve bu da iştahı artırdığı için yerleşmiş olması beni şaşırtmazdı.

Geleneksel Çin tıbbında kullanılan o müthiş acı bitkisel ilaçları bir düşünün. Tedavi edici etkilerinin size verdiği acı tat tecrübesiyle pek alakalı olmama olasılığı daha yüksek, ancak bu acı bitkilerin etkisi bir şekilde bağırsaklarda yer alan 25 acı tat reseptöründen bir veya daha fazlasının etkin hâle getirilmesi, böylece beyninize ve vücudunuza şifa mesajları göndermesi ile ilişkilidir. Daha da ilgi çekici olan, gül kokusundan keyif almak, sütün bozulup bozulmadığını anlamak veya mangalda pişen eti koklamak için kullandığımız burundaki koku alma reseptörlerinin aynısından bağırsaklarda da yaygın şekilde bulunduğuna dair yeni kanıtların elde edilmiş olmasıdır. Bağırsaklardaki tat alma reseptörleri gibi, bu bağırsak koku reseptörleri de öncelikle farklı hormonların salınmasını kontrol eden endokrin hücrelerin üzerindedir.

Tat ve koku reseptörleri, sadece ağız ve burunda değil tüm sindirim sistemine yerleştikleri için, orijinal isimleri olan "tat" ve "koku" artık biraz eskidi. Bunun yerine, günümüzde bilim insanları bu reseptörlerin akciğerlerde ve diğer iç organlarda bulunan ve farklı organlardaki konumlarına göre farklı roller oynayan geniş bir kimyasal algılama mekanizma grubunun bir parçası olduklarının farkına varmıştır. Bugün bildiklerimize dayanarak, bu kimyasal algılayıcıların bu organlarda yaşayan farklı mikrobiyal toplulukların mesajlarını almak gibi bir rol oynadıkları anlaşılırsa hiç şaşırmam.

Sinir sistemi, bu yaşamsal bilgilerden kendine düşen payı karmakarışık bağırsakların içinden nasıl elde eder? Böylesine yüksek performanslı bir veri toplama sisteminin, bağırsaklardan geçen kısmen sindirilmiş gıda ve asitli kimyasalların keşmekeş dünyasına dalması pek mantıklı olmaz.

Aslında nöronlar, bağırsağın içindekilerle doğrudan temas etmeden, bağırsak iç yüzeyinde otururlar ve burada gerçekleşen olayları algılamak için bağırsağın içine bakan özel mukoza hücrelerine güvenirler. Bu hücreler bağırsak duvarındaki aracılara, özellikle de çeşitli endokrin hücrelerine sinyaller gönderir. Daha sonra bu endokrin hücreleri yakınlarında bulunan duyusal sinirlere, özellikle de vagus sinirine sinyaller iletir. Bugüne kadar, bağırsak duyularının özel bir yönü için uzmanlaşmış ve bağırsak endokrin hücreleri tarafından salınan belirli bir moleküle yanıt veren çok sayıda farklı duyusal nöron belirlenmiştir. Bu sinirlerin her biri enterik sinir sistemine veya beyne sinyaller gönderir.

Bağırsağın endokrin hücreleri o kadar çok sayıda ve sinir sistemimizi bilgilendirmede öylesine ustadır ki sağlığımız ve kendimizi iyi hissetmemiz konusunda çok önemli rol oynarlar. Bağırsaklarınızdaki hormon içeren bu hücrelerin hepsini tek bir yere topladığınızı düşünün. Bu hücre topluluğu vücudumuzdaki en büyük endokrin (hormon salgılayan) organ olurdu. Mideden kalın bağırsağın sonuna kadar tüm sindirim sistemi boyunca uzanan endokrin hücreler, yediklerimiz içinde bulunan ve mikrobiyotamızın ürettiği çok çeşitli kimyasal maddeleri algılayabilir. Örneğin, mideniz boşaldığında, mide duvarı içindeki özel hücreler, ghrelin adı verilen, kan dolaşımı veya vagus siniri yoluyla beyninize sinyal göndererek yemek yemeye teşvik eden bir hormon üretir. Öte yandan, doymuş olduğunuzda ve ince bağırsaklarınız yiyeceklerinizi sindirmekle meşgulken, orada bulunan hücreler "tokluk" hormonları salgılayarak beyninize doyduğunuzu, daha fazla yemenin durması gerektiğini söylerler.

Endokrin hücrelerinin görev aldığı bağırsak-beyin iletişim kanalına ek olarak, bağırsaklara bağlı bağışıklık sistemimizi ve bu bağışıklık hücrelerinin ürettiği (sitokin adı verilen) inflamatuvar molekülleri içeren bir başka sistem daha bulunur. Bağırsağımızda yaşayan bağışıklık hücreleri tercihen ince bağırsakta Peyer yamaları (plakları) olarak bilinen kümeler

hâlinde yerleşmişlerdir. Bu hücreler, apendiksimizde de bulunur, ayrıca ince ve kalın bağırsakların duvarı boyunca da dağılmıştır. Bağırsaklardaki bağışıklık hücreleri, bağırsakların içindeki boşluktan minik bir hücre tabakası ile ayrılır ve dendritik hücre adı verilen bazı bağışıklık hücreleri bağırsak katmanı boyunca uzanarak bağırsak mikropları ve zararlı olabilecek patojenlerle etkileşime geçebilirler. En önemlisi, bu hücrelerden salınan sitokinler, bağırsak iç tabakasından geçerek sistemik dolaşıma girip nihai olarak beyne ulaşabilirler. Benzer şekilde, tıpkı hormon içeren bağırsak hücrelerinden salınan sinyal molekülleri gibi vagus siniri üzerinden beyne ileti gönderirler.

Tükettiğimiz gıdalara ait çeşitli özellikler hakkında sinir sistemimizi bilgilendiren bu kadar çok sayıda mekanizma göz önüne alındığında, bağırsaklarımızın sadece besin maddelerini sindirmekten çok daha fazlasını başarmak üzere tasarlandıkları açıktır. Bağırsaktaki detaylı duyu sistemleri, insan vücudunun Ulusal Güvenlik Ajansı olup, yemek borusu, mide ve bağırsak gibi sindirim sistemini oluşturan tüm organlardan bilgi toplayarak, sinyallerin büyük çoğunluğunu görmezden gelmekle birlikte, bir şeyler şüpheli göründüğünde veya yanlış gittiğinde alarm verir. Görünen o ki, bağırsaklardaki duyusal sistem, vücudun en karmaşık duyu organlarından biridir.

Bağırsaklarınız Daima Uyanıktır

Her yiyecek veya içecek tükettiğinizde, bağırsaklarınızdaki veri toplama sisteminden gelen raporlar hem bağırsaklarınızdaki küçük beyne (enterik sinir sistemine) hem de kafatasınızın içindeki beyne çeşitli yaşamsal bilgiler iletir. Ne zaman bir şeyler yiyip içseniz hem küçük, hem de büyük beyniniz bu raporları alır, ancak ikisi de bu bilginin farklı yönleriyle ilgilenir.

Küçük beyniniz, ideal sindirim tepkileri vermek, gerektiğinde bağırsak içeriğini sindirim sisteminin alt veya üst ucundan ishal ya da kusma şeklinde atarak toksinleri uzaklaştırmak için bağırsağınızdan gelen önemli bilgilere ihtiyaç duyar. Bu bilgiler, yemeğin miktarını ve bağırsaklara giren maddelerin içeriğini (yağ, protein ve karbonhidrat içeriği gibi kimyasal bilgilerin yanı sıra bu maddelerin yoğunluğunu, kıvamını ve parçacık büyüklüğünü) kapsar. Aynı zamanda kontamine gıdalardan kaynaklanan bakteri, virüs veya toksinler gibi düşmanlara ilişkin her türlü işareti ortaya çıkaran istihbaratı da içerirler. Midenize giren zengin bir tatlının yüksek yağ içeriğini haber aldığında, mide boşalımını ve bağırsaklardan geçiş hızını yavaşlatır. Yediklerinizin kalorisinin düşük olduğunu öğrendiğinde ise emilim için yeterli kalori elde etmek amacıyla mideden boşalımı hızlandırır. Potansiyel olarak zararlı saldırganları haber aldığındaysa su salgılanmasını artırıp, mide içeriğini boşaltmak için peristaltik hareketlerin yönünü değiştirir ve zararlı etkeni uzaklaştırmak için ince ve kalın bağırsaklardan geçişi hızlandırır.

Öte yandan, beyniniz genel sağlığınız ve zindeliğinizle daha fazla ilgilidir. Bu amaçla bağırsağınızdan farklı ipuçlarını izleyerek bunları vücudunuzun diğer bölgelerinden gelen çeşitli sinyallerle ve çevrenizdeki bilgilerle bütünleştirir. Beyin enterik sinir sisteminde neler olup bittiğini takip eder ancak buna ek olarak bağırsak tepkilerinizle, bağırsaklarınızın duygularını yansıtan durumuyla, öfkeli olduğunuzda midenizde ve kalın bağırsağınızdaki burkucu kasılmalarla ve depresyondayken bağırsaklarınızın çalışmayı durdurması ile yakından ilgilenir. Başka bir deyişle, beyin, kendi yazdığı tiyatro oyununun bağırsaklarda sahneye konulmasını izler. Beyin, neredeyse kesinlikle, bağırsaklarda yaşayan trilyonlarca mikrobun ürettiği bilgiyi alır. Bu, bağırsak-beyin iletişiminin henüz son birkaç yıldır ilgileri üzerine çeken önemli bir parçasıdır. Beyin, bağırsaklardan gelen tüm duyusal bilgileri sürekli olarak izlerken, günlük sorumlulukları yerel kurumlara, örneğimizde

enterik sinir sistemine devreder. Beyin, sadece siz istediğinizde ya da durum bir beyin tepkisi gerektiren önemli bir tehdit oluşturmuyorsa doğrudan işe karışır.

Bağırsaklarınız bu tür duyusal mekanizmalar aracılığıyla günün her milisaniyesinde siz uyanıkken veya uyurken, beyninizi derinlerinizde gerçekleşmekte olan her şey hakkında bilgilendirir. Merkezî sinir sistemine sürekli geri bildirimde bulunan tek organ bağırsaklar değildir elbet: Beyniniz vücudunuzdaki her hücreden ve organdan devamlı olarak duyusal bilgiler alır. Akciğerleriniz ve diyaframınız her soluk alıp verişinizde beyninize mekanik sinyaller iletir, kalbiniz her atımda mekanik sinyaller üretir, atardamarlarınızın duvarları kan basıncı ile ilgili bilgiler gönderir ve kaslarınız tonusu (gerginliği) ve kasılmaları hakkında bilgiler yollar.

Bilim insanları, beynin bedensel sistemleri dengeli ve düzgün bir şekilde tutmak için kullandığı bu bildirimlere "interoseptif" bilgi (iç organ duyuları) adını verirler. İnteroseptif bilgiler her ne kadar vücudun her bir hücresinden gelse de, bağırsağın ve bağırsaktaki duyusal mekanizmaların beynimize gönderdikleri mesajlar, sayılarının çokluğu, çeşitlilik ve karmaşıklık açısından benzersizdir. Bağırsaklarınızdaki duyusal ağın, cilt yüzey alanından iki yüz kat daha fazla olan bağırsakların tüm yüzey alanına (yaklaşık bir basket sahası kadar) dağıldığını bir düşünün. Şimdi oyuncuların hareketi, ağırlıkları, hızlanma ve yavaşlamaları ve tüm sıçrayış ve reboundları hakkında bilgi toplayan milyonlarca minik mekanik sensörü bulunan bir basketbol sahası hayal edin. Bağırsakların gönderdiği sinyaller ayrıca kimyasal, beslenme ile ilgili ve diğer bilgileri de içerdiği için dolayı, bu benzetme bağırsak duyuları olarak kodlanan devasa bilginin sadece çok küçük bir kısmını içerir.

Bağırsaklarla Beyin Arasındaki Trafiğin Aktığı Bilgi Otoyolu

Vagus siniri, bağırsak duyularını beyne aktarmada özellikle önemli bir rol oynar. Bağırsak duyularını kodlayan bağırsak hücrelerinin ve reseptörlerin büyük çoğunluğu, vagus siniri aracılığıyla beyne yakından bağlıdır. Bağırsak mikrobiyotamızın beyne gönderdiği sinyallerin büyük kısmı da yine bu yolu kullanır. Bağırsaktaki mikrobiyal değişikliklerin duygusal davranışlar üzerindeki etkilerinin araştırıldığı kemirgen deneylerinin çoğunda, vagus sinirinin kesilmesiyle bu etkilerin artık görülmediği saptandı. Ancak vagus siniri tek yönlü bir iletişim kanalından daha fazlasıdır: Bu sinir, altı şeritli bir otoyol olup, yoğun trafiğin her iki yönde rahatça akmasını sağlar ancak bu trafiğin yüzde 90'ı bağırsaklardan beyne doğrudur. İç organımızdaki en önemli düzenleyicilerden biri olan vagus siniri çok fazla trafik taşır, üstelik beyni sadece mide-bağırsak kanalına değil diğer tüm organlara bağlar.

Aşağıdaki hasta ile ilgili anekdot, bu bağırsak beyin iletişim sisteminin genel esenliğimiz açısından ne kadar önemli olduğunu göstermektedir. UCLA'daki eğitimim sırasında, ince bağırsağın ilk kısmı olan duodenumda (12 parmak bağırsağı) büyük bir ülserin neden olduğu yakınmalardan uzun süredir muzdarip olan George Miller'la tanışmıştım. Ülser alevlendiğinde acı içinde kıvranmasının yanı sıra, ülsere bağlı akut kanama sebebiyle de iki kez hastaneye kaldırılması gerekmişti. Bu belirtilerden dolayı yıllarca acı çektikten sonra, gastroenteroloğu tarafından midesindeki asit üretimininin uyarılmaması için vagus sinirinin kesilmesi (vagotomi) işlemini yapmak üzere bir cerraha yönlendirilmişti. Vagotomiyi takiben Miller gibi hastaların yaşadığı kişisel öyküler ve belirtiler, bağırsak duyuları hakkında bize çok şey öğretmekle kalmayıp, beynin bu interoseptif bilginin en önemli kaynağından mahrum bırakılmasıyla neler olduğunu da ortaya koymuştur.

1980'lerin başında, tıpta hâkim olan görüş, aşırı asit üretimini durdurmanın ve peptik ülseri iyileştirmenin en basit ve en etkili yolunun vagus sinirini kesilmesi olduğuydu; bu da trunkal vagotomi olarak bilinen cerrahi bir işlemdi. Bu ameliyatlar, bağırsaktan beyne vagus siniri yoluyla gerçekleşen yoğun bilgi akışına ve bu bilgi akışının genel sağlığımız üzerindeki olası önemine pek dikkat edilmeden yapılmaktaydı. Neyse ki günümüzde ülserlerin büyük çoğunluğunu tıbbi olarak tedavi edebildiğimiz için cerrahlar nadiren bu tür ağır ameliyatlara başvuruyorlar.

Miller'ın durumunda, ameliyat başarılı olmuştu, çünkü ülseri artık ona rahatsızlık vermiyordu. Fakat bunun için ödediği bedel çok büyüktü. O andan itibaren, bir dizi hoş olmayan bağırsak duyusuna maruz kalmıştı. Az miktarda yemekten sonra bile midesinde doluluk hissediyordu, diğer belirtilerin yanı sıra sürekli bulantı, kusma, kramplar, karın ağrısı ve ishal gibi rahatsızlıklar da yaşıyordu.

Miller'ın gittiği doktorlar, kalp çarpıntısı, terleme, baş dönmesi ve aşırı yorgunluk gibi müphem yakınmaları da içeren bu belirtilerin nedenini açıklayamıyorlardı, bu yüzden tüm bunları sözüm ona nöroza bağladılar ve belirtilere "albatros sendromu" etiketini yapıştırdılar. Bu terim bir zamanlar peptik ülseri ameliyatı ile mide ülserleri başarılı bir şekilde tedavi edilmiş olan Miller gibi hastaları tanımlamak için kullanılıyordu; ameliyat başarılı olsa da karın ağrısı, mide bulantısı, kusma ve beslenme yetersizliği gibi nahoş bağırsak duyuları bırakmaktaydı. Günümüzde ise bu hastaların pek çoğunda bahsedilen belirtilerin oldukça sağlam bir fizyolojik temele dayandığını biliyoruz.

Günümüzde, bağırsak duyularının karmaşıklığı ve vagus sinirinin bu sinyallerin hipotalamus ve limbik sistem gibi beyin bölgelerine iletilmelerinde oynadığı önemli rolü kavramış durumdayız. Bu sinyaller ağrı, iştah, duygu durumu ve hatta bilişsel fonksiyonlar gibi yaşamsal işlevleri geniş bir yelpazede etkiler. Geriye dönüp bakıldığında, bu yaşamsal bilgi otoyolunun engellenmesinin (Los Angeles'taki 405 no'lu otoyolun her

iki yönde kapatılması gibi) kişinin sabah uyandığında ya da yemek yediğinde hissettikleri üzerinde büyük etkileri olacağını görmek kolaydır.

Bugün vagotomi ameliyatları nadiren yapıldığından, Miller'ın belirtilerinin arkasındaki mekanizmaları tam olarak bilmemiz olası görülmüyor. Diğer yandan, bağırsak duyularının beynin ana kontrol merkezlerine iletilmesinde vagus sinirinin rolüne duyulan ilgi yeniden canlandı. Vagus sinirinin elektriksel veya farmakolojik olarak uyarılması bağırsak duyularını taklit etmede ve depresyon, epilepsi, kronik ağrı, obezite gibi beyinsel bozuklukların, hatta artrit (eklem iltihabı) gibi çeşitli kronik iltihabi hastalıkların tedavisinde yeni bir yöntem olarak düşünülmektedir. Bu yeni bulgular, vagus-bağırsak-beyin arasındaki iletişimin insanların sağlığı ve kendilerini iyi hissetmeleri açısından ne denli önemli olduğunu da doğrulamaktadır.

Serotoninin Rolü

En çok rahatsızlık veren bağırsak duyuları arasında gıda zehirlenmesiyle ilişkili olanları yer alır. Yaklaşık 40 yıl önce böyle bir durumu bizzat yaşamıştım. Hindistan'da sırt çantasıyla yaptığım dört haftalık bir geziyi bitirmek üzereydim. Yolculuğum beni huzurlu Budist manastırlarından şeftali ağacı kaplı vahalara, Kuzey Hindistan'daki terk edilmiş vadiler ile dağ geçitlerinden, Himalayalar'ın eteklerine kadar çok çeşitli yerlere götürmüştü. Mercimek çorbası, pirinç ve tereyağlı çaydan oluşan günlük erzağımla idare ediyor, içme suyumu doğrudan doğruya bozulmamış derelerden elde ediyordum. Manali şehrindeki tepe istasyonuna geldiğimde kendimi daha önce hiç hissetmediğim kadar mutlu ve sevinçli hissetmiştim. Bunu kutlamak için her zamanki rutinimden ayrılarak yerel lokantaların birinde kendime lezzetli ve baharatlı bir yemek ısmarladım.

Ertesi sabah erken saatlerde, Yeni Delhi'ye otobüsle 24 saatlik bir yolculuğa çıktım. Sindirim tarihinin en berbat günü olarak asla unutulmayacak bir gündü. O yemeğin mide-bağırsak kanalında yol açtığı felaketi kontrol etmeye çalışmak, can havliyle saldıran gözü dönmüş bir sırtlana yere sakince yatmasını söylemek gibi bir şeydi. Bu tecrübenin yoğunluğu bağırsak duyularının (ve bunlara ait anıların) ne kadar güçlü olabileceğinin daimi bir hatırlatıcısı olarak duygusal hafızamın en derin köşelerine kazındı.

Gıda zehirlenmesi, patojen bir virüs, bakteri veya bu mikroorganizmalar tarafından üretilen bir toksin ile kirlenmiş bir şeyi yanlışlıkla yediğinizde veya içtiğinizde ortaya çıkar. Diyelim ki, bu invaziv bir E. coli türünün toksini olsun. Bu toksin bağırsakta serotonin içeren hücreler üzerinde bulunan reseptörlere bağlanır. Bu sinyal, mide-bağırsak kanalınızın ayarını "korkunç kusma ve kasırga benzeri ishal" olarak değiştirir. Cisplatin gibi kemoterapide kullanılan bazı kanser ilaçları da aynı şeyi yapar.

Bu, bedeninize işlemiş bir hayatta kalma mekanizmasıdır: Bağırsaklarınız belli bir miktar toksin veya patojen algıladığında, enterik sinir sistemi tüm mide-bağırsak kanalınıza, toksini sistemin her iki ucundan dışarı atması için acil tahliye emri gönderir; bu pek hoş olmasa da akıllıca bir tepkidir.

Bu tepki, bağırsakların üst bölümünde bulunan ve bağırsak duyularının oluşmasında çok bir önemli rol oynayan serotonin içeren hücreler tarafından yönlendirilir. Serotonin normal koşullar altında salındığında, sindirim sürecinin düzenli şekilde ilerlemesine yardımcı olur. Bağırsak içeriği mide-bağırsak kanalı boyunca aşağı doğru kayarken enterokromaffin hücrelerine sürttüğünde oluşan hafif mekanik kesme kuvvetleri ile serotonin serbest bırakılır. Salınan serotonin, tıpkı bağırsağın endokrin hücrelerinde bulunan diğer hormonlar gibi, vagus sinirinde ve enterik sinir sisteminde duyusal sinir uçlarını harekete geçirir; bu da

enterik sinir sistemini bağırsak kanalında neyin aşağıya doğru indiği konusunda bilgilendirerek çok önemli olan peristaltik refleksi başlatır. Diğer yandan, gıda zehirlenmesi ya da kemoterapötik madde cisplatine tepki gibi durumlarda daha yoğun bir serotonin salınımı kusma, aşırı bağırsak hareketleri ya da her ikisine birden yol açacaktır.

Hollanda'daki bir grupla birlikte çalışan araştırma ekibimiz, sağlıklı kişilerde, serotonin üretmek için gerekli amino asit olan triptofandan fakir bir beslenmenin, beyindeki serotonin seviyelerini düşürdüğünü buldu; serotonin, beyindeki uyarılma ağının aktivitesini artıran bir sinyal molekülüdür. Merkezi sinir sisteminde oluşan bu değişiklikler, kalın bağırsağın deneysel olarak mekanik uyarılmaya karşı duyarlılığının artması ile de ilişkilidir. Aynı serotonin düşürücü beslenmenin, ailede depresyon öyküsü olanlar gibi risk altındaki bireylerde depresyon olasılığını artırdığı gösterilmiştir.

Serotonin mükemmel bir bağırsak-beyin sinyal molekülüdür. Serotonin içeren hücreler, bağırsaklarımızda bulunan küçük beynimize ve kafatasımızdaki büyük beynimize karmaşık bir şekilde bağlıdır. Bu bağırsak kaynaklı serotonin sinyalizasyon sistemi gıda, bağırsak mikropları ve bazı ilaçlarla ilgili bağırsaklarda geçen olayları sindirim sistemimizin çalışmasına ve hissettiğimiz duygulara bağlamada önemli bir rol oynar. Öte yandan, bağırsak ve beyinde bulunan sinirlerdeki az miktardaki serotonin de önemli işler görür: Bağırsaktaki serotonin içeren sinirler peristaltik refleksin düzenlenmesinde önemli rol oynar; beyindeki sinir hücresi kümeleri ise beynin çoğu bölgesine sinyal göndererek iştah, ağrı duyarlılığı ve duygu durumu gibi çok çeşitli yaşamsal işlevler üzerinde etki yaparlar.

Bağırsak serotonin sisteminin öncü araştırmacılarından biri olan Mike Gershon, bağırsak serotonin sistemiyle bağlantılı bağırsak duyularının farkına vardığınız tek ânın durumun kötü olduğu ya da bazı vakalarda —benim Yeni Delhi'ye giderken cehennem azabı çektiğim

otobüs yolculuğu gibi—çok kötü olduğu an olduğunu söyler. Ancak bu gerçekten böyle midir? Bakteriyel veya viral bir enfeksiyon, yoğun bir serotonin salgısını tetiklediğinde veya bağırsak serotonin sistemindeki bir değişikliğin İBS belirtileri veya ishale neden olduğunda ortaya çıkan dramatik olayları bir an için kenara bırakalım. Bağırsaklarda bulunan ve doğrudan beyindeki duygulanım kontrol merkezlerine bağlanan vagus sinir yollarına yakın yerleşimli muazzam serotonin depoları göz önüne alındığında, beynimizin duygusal merkezlerine sürekli olarak serotonin ile ilişkili düşük seviyeli bir bağırsak sinyal iletisinin gönderilmesi mantıklı görünmektedir. Bu iletiler bağırsak içeriklerinin serotoninle dolu hücrelere sürtünmesine karşı oluşan tepkiyle veya bağırsaklardaki mikrobiyal metabolitlere yanıt olarak gönderilirler. Bu serotonin kodlu sinyallerin bilinçli olarak farkına varmasak bile, bu düşük seviyeli serotonin salınımı, arka plandaki duygularımızı ve o an neler hissettiğimizi etkileyerek ruh hâlimiz üzerinde olumlu bir "ton" ortaya çıkarabilir; bu da çok sayıda insanın keyifli bir yemeği midesine indirirken neden müthiş bir mutluluk ve hoşnutluk yaşadığını açıklayabilir.

Bir Bilgi Kaynağı Olarak Gıdalar

Tüm bunlar önemli bir soruyu gündeme getirir: Pek çoğumuz bağırsak duyularımızın büyük çoğunluğunu çok fazla yemek yedikten sonra midenin iki katı genişlemesini ya da bağırsaklarımız boşken ilerleyen motor kompleksin yaptığı fındık kıracağına benzer kasılmaları bile bilinçli olarak algılamıyorsa o hâlde bağırsaklar neden uzmanlaşmış duysal alıcılara gerek duyar?

Bu sorunun basit ve bilimsel yanıtı, bu algılama mekanizmalarının midenin boşalması, gıdaların bağırsaklardan geçişi, asit ve sindirim enzimlerinin salgılanması gibi temel bağırsak fonksiyonlarının düzgün ve

eşgüdümlü çalışması; yiyecek alımı ile ilgili iştah ve doyma gibi bedensel işlevler ve kan şekerinin kontrol edilmesi gibi temel metabolizmamız için gerekli olduğudur. Bağırsak duyularının bu işlevleri muhtemelen, ilkel, minik deniz hayvanlarının bazı besin maddelerini metabolize etmelerine yardımcı olan mikroorganizmalar tarafından "kolonize" edildiği milyonlarca yıl öncesine dek geri gitmektedir.

Bu bağırsak duyusal sisteminin neden var olduğuna dair soruya verilen daha kışkırtıcı bir diğer yanıt da bağırsaklarımızdan beynimize doğru olan muazzam bilgi akışıyla ilgilidir. Bu bilgiler bağırsak işlevlerimize ve metabolik ihtiyaçlarımıza doğrudan bağlı olmayıp, radarımıza girmeyen iletilerdir. Bağırsaklarımızda yaşayan trilyonlarca mikrobun mesaj bombardımanını da içeren bu devasa bilgi, bağırsak-beyin eksenine genel sağlığımızı, esenliğimizi, duygularımızı ve hatta 5. Bölüm'de göreceğimiz gibi aldığımız kararları belirlemede benzersiz ve beklenmedik bir görev verir.

Çeşitli bağırsak algılayıcılarının ve vagus sinirinin bilimsel karmaşıklıkları ile birlikte bunların sindirim sürecindeki işlevlerini de göz önüne aldığımızda ve bunları bağırsak duyularına ilişkin genel bağlam içine yerleştirdiğimizde, ortaya yeme alışkanlığımızla ilgili çığır açan bir tablo ortaya çıkıyor: Sindirim sistemimiz, sadece yemeklerle aldığımız besin maddelerinin ve kalorilerin çoğunu emebilen (bağırsaklarımızdaki mikropların vücudun sindiremediği kalan gıdaların hakkından geldiklerini unutmayalım) bir kanal olmakla kalmaz, bağırsakların sofistike gözetleme sistemi aslında yediklerimizin besin içeriğini analiz ederek bunların en uygun şekilde sindirilmesi için gerekli olan bilgileri de ortaya çıkarır. Diğer bir deyişle, yemek, en iyi biçimde nasıl sindirileceği konusunda kendi kullanım kılavuzu ile birlikte gelir. Hatta bu kullanım kılavuzu, yakın zamana kadar bilmediğimiz ve hâlâ ne anlama geldiğini anlamaya çalıştığımız çok detaylı bilgiler de içerir. Siz bir vegan da olsanız, balık dışında et yemeyen bir peskateryen, hem etçil hem otçul biri, et yemekleri konusunda bir uzman,

bir abur cubur düşkünü, bir diyetten diğerine atlayan veya aklına esince oruç tutan biri, hatta kısa bir süre önce Meksika seyahatinde bağırsak enfeksiyonuna yakalanmış şanssız bir gezgin de olsanız bu durum geçerlidir. En önemlisi, bağırsakların karmaşık duyusal sistemi, yiyeceği ağzımıza aldığımız ve kalın bağırsaklarımıza kadar gitmek üzere sindirim kanalımıza gönderdiğimiz saniyede bu bilgiyi özümsemeye başlar. Dilimizdeki tat reseptörleri ile yemek borumuzda bulunan enterik sinirler, sindirmekte olduğumuz şey hakkında bilgi iletmeye başlar ve bu işlem, yemeğimiz bitinceye kadar devam eder. Tüm bunları günlük işlerimize herhangi bir şekilde müdahale etmeden gerçekleşir.

Bağırsağın duyusal alıcılarının bağırsak duvarımızın üzerinde kapladıkları alanın genişliği ve gösterdikleri yoğun dağılımı göz önüne aldığımızda, bağırsağımızın her an, hem sindirime ilişkin karmaşık süreçlerden, hem de burada gevezelik yapan 100 trilyona yakın mikroptan kaynaklanan büyük miktarda bilgiyi beyne ilettiği açıktır. Başka bir deyişle, muazzam miktarda bilginin toplanması, depolanması, analiz edilmesi ve bunlara yanıt verilmesi söz konusu olduğunda, bağırsak-beyin ekseni bir zamanlar sanıldığı gibi hantal bir buharlı sindirim makinesinden ziyade gerçek bir süperbilgisayardır.

Bu anlayış, bağırsakların makro ve mikro boyutlardaki besin maddeleri, metabolizma ve kalorilerin ayrıntılarıyla meşgul olmaktansa, kendine ait sinir sistemi ve mikrobiyal sakinleri ile aslında hücre sayısı bakımından beynimizi fazlasıyla aşan ve beynin yeteneklerinden bazılarına rakip olan şaşırtıcı bir bilgi işleme makinesi olduğuna dair modern bir yaklaşımın bir parçasıdır. Dışarıdan aldığımız gıdalar aracılığı ile bu sistem bizi çevremizdeki dünyayla yakından ilişkilendirerek yiyeceklerimizin nasıl yetiştirildiğine, toprağımıza koyduklarımıza ve süpermarkette almadan önce hangi kimyasalların eklendiğine dair yaşamsal bilgileri toplar. Bir sonraki bölümde daha ayrıntılı olarak öğreneceğimiz gibi, bağırsak mikropları ne yediğimizle nasıl hissettiğimiz arasındaki bu bağlantıda belirgin bir rol oynamaktadır.

4

MİKROP SOHBETİ: BAĞIRSAK-BEYİN DİYALOĞUNUN TEMEL BİLEŞENİ

1970'li ve 1980'li yıllarda, bağırsak-beyin iletişimi konusunda öncülük yapan araştırmalar, West Los Angeles'taki Veterans Administration kampüsünde yer alan Ülser Araştırma ve Eğitim Merkezi'nde (CURE) gerçekleştiriliyordu. Sindirim sisteminin en seçkin modern fizyologlarından Morton I. Grossman tarafından kurulan CURE, (o sırada büyük bir sağlık sorunu olan) mide ülserini ve daha genel olarak sindirim sisteminin nasıl çalıştığına dair temel mekanizmaları araştırmak isteyen bilim insanlarının ve klinik araştırmacılarının Mekke'siydi. Bu merkez, burada gerçekleşen bilimsel atılımlar ve Grossman'ın öğrencisi olan, merkezin kurucusu ve karizmatik lideri John Walsh üzerine kitaplar yazılmış olup, bunlarla ilgili hikâyeler hâlâ anlatılmaktadır.

1980'lerin başında CURE'de araştırma görevlisi olarak çalışmak üzere Los Angeles'a geldiğimde, amacım mide-bağırsak kanalındaki iletişim biyolojisini incelemekti. Münih Ludwig Maximilian Üniversitesi'nde okuduğum Tıp Fakültesi'nin müfredatında bağırsak-beyin etkileşimi diye bir konu yoktu. Vancouver'daki British Columbia Üniversitesi'nde dahiliye ihtisasımı yeni tamamlamıştım ve bilimsel ilgi alanımda iki yıllık bir araştırma eğitimi olarak planlanan bu programa katılmak için sabırsızlanıyordum.

O dönemde, John Walsh içinden gelen sese dayanarak öngörülü kararlarını ve keşiflerini gerçekleştiren genç ve parlak bir araştırmacıydı. Bu, benim hayatımın çok daha sonraki evrelerinde farkına varacağım bir şeydi. Önceleri egzotik kurbağaların derisinden, sonraları ise memelilerin bağırsakları ile beyinlerinden izole edilen, "bağırsak hormonları" veya "bağırsak peptidleri" olarak adlandırılan o zamanların gizemli sinyal moleküllerine kariyeri boyunca ilgi duymuştu. O dönemde biyologlar, bu sinyal moleküllerinin midenin hidroklorik asit üretimini ya da pankreasın sindirim hormonları salgısını veya safra kesesinin kasılma yeteneğini açıp kapatan basit kimyasal şalterler gibi çalıştıklarını düşünüyorlardı. Ancak, modern bağırsak-beyin araştırmalarının emekleme dönemindeki bu birkaç yıl boyunca, bahsettiğim sinyal moleküllerinin basit açma-kapama şalterinden çok daha karmaşık bir evrensel biyolojik dile dönüşümüne birinci elden tanık olacaktım. Bağırsaklarımızda bulunan trilyonlarca mikrop, sindirim sistemimizle ve hatta beynimizle iletişim kurmak için bu dili kullanmaktadır.

Vittorio Erspamer önderliğindeki bir grup İtalyan biyolog, egzotik kurbağaların derisinde ilk bağırsak peptidlerinin bazılarını keşfetmişti; görünüşe göre oradaki rolleri, yırtıcıları caydırmaya yardımcı olmaktı. Tecrübesiz bir genç kuş böyle bir kurbağayı yuttuğunda, bu moleküller, kuşun sindirim sisteminde serbest kalarak yemekleri bozan ve kuşun kurbağayı olduğu gibi kusmasına yol açan kötü bir bağırsak tepkisini tetiklemekteydi. Bu deneyim, genç kuşa gelecekte o kurbağaya dokunmamasını öğretiyordu. Kurbağa, kuşların dokularının tepki gösterdiği bir peptid ürettiği için, sonuçlar kurbağalarla kuşların ortak bir kimyasal iletişim sistemini paylaştıklarını kanıtladı.

İtalyanlar elde ettikleri sonuçları bildirdikten kısa bir süre sonra, Viktor Mutt ve İsveç Karolinska Enstitüsü'ndeki çalışma arkadaşları, memelilerde benzer bağırsak peptidleri ile ilgili araştırmalar yaptılar. Sonuçta, bu molekülleri pişmiş domuz bağırsaklarından endüstriyel ölçekte çıkarmayı

ve saflaştırmayı başardılar, daha sonra da bunları dünyadaki ilgili araştırmacılara dağıttılar. Bu değerli özütler toz formunda Walsh laboratuvarına gönderildiklerinde, paketleri hayranlık ve merakla karşılamıştık. Ne de olsa üretilmeleri için çok büyük emek ve zaman harcanmıştı. Bir süre sonra, sabahın erken saatlerinde Los Angeles bölgesindeki bir mezbahaya gidip, bağırsak peptidlerini kendimiz saflaştırılmak üzere sandıklar dolusu domuz bağırsaklarını yüklenip gelmeye başladık. Bu maddelerden gastrin adlı bir molekülü enjekte ettiğimizde, hayvan midesinin hidroklorik asit salınımını artırdığını gözlemledik. Başka bir bağırsak peptidi olan sekretin enjeksiyonu, pankreasın sindirim sıvılarını salgılamasına neden olurken, somatostatin adlı peptid her iki fonksiyonu da durdurma eğilimindeydi. Bu bağırsak peptidlerine bağırsak hormonları da denilmekteydi, çünkü tıpkı tiroid bezleri veya yumurtalıklar tarafından üretilen hormonların vücutta uzak mesafelere mesajlar iletebilmesi gibi, onlar da kan dolaşımına enjekte edildiklerinde uzak hedeflere ulaşabiliyorlardı.

Bağırsak peptidlerinin sadece bağırsaklardaki hormon içeren hücrelerde bulunmadığını, enterik sinir sistemine ait sinir hücrelerinde de bulunduğunu keşfetmek bilim insanlarının çok zamanını almadı. Buradaki sinir hücreleri bağırsak hormonlarını peristaltik hareketlerin, sıvı emiliminin ve salgılanmasının ince ayarlarını yapmak için kullanırlar. Sinirbilimciler beyni incelemeye başladıklarında da aynı maddeleri buldular. Beyinde peptidler açlık, öfke, korku ve endişe ile ilgili çeşitli davranışları ve motor (hareketle ilgili) programları açıp kapatabilecek önemli kimyasal şalterler olarak işlev görmekteydi.

1980'lerin başında, National Institute of Health'te (Ulusal Sağlık Enstitüsü) vizyon sahibi biyolog Jesse Roth ve Derek LeRoith liderliğindeki bir grup bilim insanı, Walsh, Mutt ve Erspamer'in kurbağa, domuz, köpek ve diğer hayvanlardan elde ettikleri sinyal moleküllerinin aynısını mikroorganizmaların da üretip üretemediğini araştırmak istediğinde, hikâye beklenmedik bir hâl aldı. Roth ve LeRoith, farklı mikroorganiz-

maları besin içeren bir et suyu besiyerinde büyüttüler, daha sonra bu mikroorganizmaları et suyundan ayırdılar ve mikroplarda yemek yedikten sonra şekerden elde edilen enerjiyi depolamak için dokularımıza sinyal ileten önemli bir hormon olan insülin var mı diye baktılar.

Bu araştırmacılar, hem hücre içinde, hem de et suyunda (besiyerinde) insan insülinine benzer moleküller buldular; moleküller insüline öylesine benziyordu ki araştırmacılar bunları laboratuvar ortamında yetiştirilen sıçanlara verdiklerinde, yağ hücrelerini şekerdeki enerjiyi depolamak üzere uyarabildiklerini gözlemlediler. Bu etkileyici sonuç, bizlere ilk kez insülinin biyologların düşündüğü gibi hayvanlardan kaynaklanmadığını, bir milyar yıl önce ortaya çıkmış olan daha ilkel tek hücreli canlılarda zaten bulunduğunu düşündürdü.

LeRoith ve Roth'un büyüleyici araştırmalarından ilk olarak diğer mikroplardan elde ettikleri özütleri, bu molekülleri tanımlamak ve miktarını ölçmek için radyoimmünoassay testlerini kullanan CURE'deki Walsh laboratuvarına gönderdiklerinde haberim oldu. Bu çalışmalar şaşırtıcı sonuçlar verdi: Meslektaşlarım insülinin yanı sıra diğer memeli bağırsak peptidlerine benzer moleküller de buldular. Noradrenalin, endorfinler, serotonin ve bunların reseptörleri dâhil birçok bağırsak peptidinin ve hormonunun milyonlarca yıl öncesine ait kadim mikrobiyal versiyonları o zamandan beri test edilip tanımlanmaktadır.

Roth ve LeRoith, 1982 tarihli *New England Journal of Medicine*'de [*New England Tıp Dergisi*] yayınlanan bir makalede, endokrin sistemimizin ve beynimizin iletişim kurmak için kullandıkları sinyal moleküllerinin muhtemelen mikroplardan kaynaklandığını bildirdiler. Birkaç yıl sonra, bu gelişmekte olan yeni bilim bende öylesine merak uyandırmıştı ki o zamanlar California Institute of Technology'de parlak bir matematikçi olan arkadaşım Pierre Baldi ile birlikte spekülatif bir makale yazmaya karar verdim. UCLA'daki önde gelen bir dilbilimi profesörü, lisandan yalnızca insan iletişimi bağlamında bahsedilebileceğine beni ikna etme-

ye çalıştıysa da "Are Gut Peptides The Words of a Universal Language" [Bağırsak Peptidleri Biyolojik Bir Lisanın Sözcükleri midir?] başlığını verdiğimiz inceleme 1991'de *American Journal of Physiology*'de [*Amerikan Fizyolojisi Dergisi*] yayınlandı.

Makaleyi Walsh'a gösterdiğimde şakayla karışık şöyle demişti: "Bu spekülatif makalen yayına kabul edildiği için şanslısın. Bu fikirler zamanın yaklaşık 30 yıl ilerisinde." (Genellikle güçlü öngörülere sahip biri olarak, bu tahmini de tutacaktı.) Makalede, bu sinyal moleküllerinin, kullanılan evrensel bir biyolojik dilin sözcüklerini temsil ettiklerini, sadece bağırsaklar tarafından değil aynı zamanda küçük beyin ve büyük beyin de dâhil olmak üzere tüm sinir sistemi ve bağışıklık sistemi tarafından da kullanıldığını ileri sürmüştük. Üstelik bu hücresel iletişim sistemini kullanan tek canlı sadece insan değildi: Bilimsel araştırmalar, kurbağaların, bitkilerin ve hatta bağırsaklarımızda yaşayan mikropların da bu sistemi kullandığını göstermişti. Bilgi teorisi olarak adlandırılan matematiksel bir yaklaşımı biyolojik verilere uygulayarak, hormonlardan nörotransmitterlere (sinirler arası iletişim moleküllerine) kadar birbirinden farklı sinyal moleküllerinin farklı hücreler ve organlar arasında ilettikleri bilginin miktarı hakkında bile tahminlerde bulunmuştuk.

Ne yazık ki bilim dünyasının geri kalanı açısından, bu erken bulguların etkisini anlamak için vakit henüz erkendi. Walsh'ın öngördüğü gibi, bağırsak mikroplarının yeniden bilim sahnesine çıkabilmesi için, beyin-bağırsak etkileşimleri ile ilgili neredeyse otuz yıl süren araştırmaların yapılması gerekecekti.

Erken Bağırsak Temizliğinin Dezavantajı

Dahlia siyah giysileri ve koyu güneş gözlüğü ile kliniğime girdiğinde sanki bir cenaze törenine gidiyormuş gibiydi. Böyle pek çok hasta gör-

düğüm için onun dış görünümüne pek şaşırmadım. Koyu renkli gözlüğü, çoğunlukla migrenle ilişkili olan ışığa karşı aşırı duyarlılıktan dolayı takmış olabilirdi. Belki bu kıyafet, 45 yaşında bir kadın olan Dahlia için hissettiği derin iç sıkıntısını gizlemeye çalıştığı bir örtüden ibaretti.

Dahlia, tedaviye bir türlü yanıt vermeyen kabızlığına çare bulmak için randevu almıştı, ancak tıbbi problemleri sadece bağırsak hareketleriyle sınırlı değildi. Diğer belirtiler arasında vücudunun her yerinde hissettiği kronik ağrı, halsizlik ve migren türü baş ağrısı da vardı. Onunla yaptığım konuşmalar sırasında, Dahlia'nın aynı zamanda kronik depresyonda olduğu da ortaya çıktı ve kendisi bu durumu sadece mide-bağırsak sorunlarına bağlamaktaydı. Normal bağırsak hareketleriyle ilgili çektiği güçlüğün bebeklik dönemine dayandığını, annesinin o zamanlar pek çok annenin çocuklarının her gün kaka yapmasını sağlamak amacıyla sıklıkla yaptığı gibi kendisine düzenli olarak lavman ilaçları verdiğini anlattı.

Ne yazık ki Dahlia'nın düzenli bağırsak hareketlerini sağlamasının tek yolu günlük lavman ilaçlarını alması ve haftada bir kez de yüksek temizleyici lavman (sıcak suyun kalın bağırsakların üst kısımlarına enjekte edilmesiyle uygulanan daha geniş bir lavman türü) yapmaktı. Günlük lavman olmadan, haftalarca büyük tuvaletini yapamadığını söylüyordu. Dahlia, kalın bağırsağının "öldüğünü" ve oraya ulaşan yiyeceklerin hiçbirini taşıyamadığını ısrarla iddia ediyordu ve günlük bağırsak hareketini başlatmazsa dayanılmaz rahatsızlık duyacağından dolayı dehşete kapılıyordu. Kabızlığın verdiği rahatsızlık korkusu ile birlikte bu anlattıkları, lavman uygulamalarını hiçbir zaman sonlandıramayacağına dair güçlü inancını daha da pekiştiriyordu.

Dahlia önceden pek çok tedavi yöntemi denemiş, ancak bunlar hep başarısız olmuştu, depresyonu için çeşitli ilaçlar aldığında ise kabızlığında sadece geçici bir süre düzelme görülüyordu. Sanki bilinmeyen bir mekanizma, bağırsak-beyin eksenini daima arızalı bir iletişim biçimine geri döndürüyordu. Bir dizi tanısal tetkik istedim, sonuçların hiçbiri

kabızlığını açıklayamıyordu. En ilginç olanı da, kolonik geçiş incelemesi olarak adlandırılan özel bir tetkik, kalın bağırsağında sindirim atığının taşınması için geçen sürenin tamamen normal olduğunu göstermişti.

Dahlia kaygı, depresyon, hâlsizlik ve kronik ağrı belirtilerinin, toksik atık ürünlerinin bağırsak yolunda fermente olmasından kaynaklandığına ve bu atık ürünlerinden kurtulamamasının genel sağlığı üzerinde büyük bir etkisi olduğuna kendini inandırmıştı. Çok sayıda belirtileri ve tuhaf öyküsü olan böyle bir hastayla karşılaşan birçok doktor, kolonoskopi yaparak, en yeni müshil ilacını reçete ettikten sonra da hastayı bir psikiyatriste sevk eder. Bugün, böyle bir stratejinin hastanın belirtilerine neden olan bazı önemli biyolojik faktörleri görmezden geleceğini biliyoruz. Dahlia küçük bir çocukken yapılan lavmanların bağırsaklarındaki normal mikrobiyal yapının gelişimine kötü etki etmiş olması ve bunun da bağırsak mikroplarının sinir sistemi ile iletişim biçiminde uzun süreli değişimlere yol açmış olması muhtemeldir. Dahlia'da görülenler gibi belirtileri ortaya çıkaran bağırsaklardaki bu erken mikrobiyal değişikliklerin tam olarak ne olduğunu anlayabilecek bilgiye henüz sahip değiliz. Ancak Dahlia'nın hikâyesi sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunun normal gelişimindeki sapmaların hastaları psikiyatrik belirtiler gösterme, aynı zamanda bağırsaklarla beyin arasında yaşam boyu süren bir iletişim bozukluğu oluşma riskiyle karşı karşıya bıraktığını akla getirmekte. Gelecekte, bağırsak-beyin ekseninde oluşanlar gibi erken programlama hatalarını tersine çevirecek tedavi yöntemlerine sahip olacağımıza inanıyorum. O zamana kadar, psikiyatrik belirtilerle baş etmek farmakolojik ve davranışsal tedavilerin kombinasyonunu, bağırsak mikroplarının çeşitliliğini artırmak için probiyotik ve liften zengin bitki esaslı bir beslenme uygulaması ve bağırsaklardan sıvı salgılanmasını artırmak için bitkisel laksatif kullanımını içeren bütüncül bir tedavi yaklaşımı yararlı olacaktır. Böyle bir yaklaşım, hastanın çektiği rahatsızlığı ve yaşadıklarını anladığımızı göstermede de yardımcı

olacaktır. Dahlia'nın durumunda, bu yaklaşım sadece sindirim sistemi ile ilgili belirtilerini giderek iyileştirmekle kalmadı, aynı zamanda kaygı ve depresyon belirtilerini de azalttı.

Yıllar geçtikçe, karmaşık ve görünüşte açıklanması mümkün olmayan belirtilere sahip birçok hastayla karşılaştım ve bu konuda öğrendiğim önemli derslerden biri, ne kadar tuhaf ve günümüzdeki bilimsel inanışa uymuyor olsalar da hastaların hikâyelerini tarafsız bir şekilde dinlemektir. Tıp öğrencilerine bu tür hastalara nasıl tanı koyulacağı öğretilmez, bu nedenle tecrübeli bir gastroenterolog için bile Dahlia'nın yanlış yönlendirilmiş varsayımlarını, kendine özgü özelliklere sahip bir psikolojik sapma olarak görüp önemsememek, böylece asıl tanıyı atlamak kolay olacaktır. Ancak ben, bağırsak mikrobiyotası ile beyin iletişiminin gelişimindeki değişikliğe ek olarak, Dahlia'nın izlediği rutinin, kalın bağırsakta biriken toksik atık ürünlerin hem fiziksel, hem de psikolojik her türlü hastalıkta rol oynadığına ve bunun esas çaresinin kalın bağırsağı temizlemek olduğuna dair eski ve payidar bir inancın kalıntısı olduğunu da düşünmekteyim. Bağırsak çürümesi veya ototoksikasyon olarak adlandırılan bu inanış neredeyse papirüs kadar eskidir ve tedavisi dünyanın her köşesinde eski şifa geleneklerinin bir parçasıdır.

Bağırsak Kuşkuları

Eski Mısır ve Mezopotamya'da insanlar, bağırsaklarda çürüyen gıdaların toksinler oluşturduğuna, bunların da daha sonra dolaşım sistemi aracılığıyla tüm vücuda yayıldığına ve ateşli hastalıklara neden olduğuna inanırlardı. Bu tür hastalıkları iyileştirmek için, M.Ö. 14. yüzyılda yazılmış bir Mısır tıbbi metni olan Ebers Papyrus, 20'den fazla tür mide ve bağırsak sorununu "dışkıları defetme" yoluyla tedavi etmek için lavman kullanımına yönelik talimatlar içermekteydi. Eski Mısırlılar, hastalığı

önlemek için Thot adlı tanrının onlara otointoksinasyonu ve bağırsakların arındırılmasını öğrettiğini iddia ediyorlardı. Tüm bunlar Firavun'un saltanat lavmanı ile ilgili işleri yönetmesi için bir memur atayarak ona tarihin ilk pis mesleklerinden biri olan "rektumun bekçisi" ünvanını vermesine yol açmıştı.

Eski Mezopotamya'da Kızıl Deniz'in karşısında, bilinen en eski insan medeniyetinin üyeleri olan Sümerler de hastalıktan kurtulmak için lavman uyguluyorlardı. M.Ö. 600 gibi erken bir dönemde yazdıkları tabletlerde Antik Babiller ve Asurlular da lavman kullanımından bahsetmişlerdir. Hint cerrahisinin babası sayılan Susruta, Sanskritçe tıbbi metinlerde şırınga, fitil ve rektal bir spekulumun nasıl kullanılacağını açıklayan detaylı önerilerde bulunmaktaydı. Bu gelenek Ayurveda uygulayıcıları ile devam etti: Detoksifiye edici ve arındırıcı beş Ayurvedik tedavinin en önemlisi alt sindirim sistemini temizlemek için kullanılan lavmandı. Ayurvedik şifacılar da artrit, sırt ağrısı, kabızlık, irritabl bağırsak sendromu, nörolojik bozukluklar ve obezite gibi çeşitli rahatsızlıkları tedavi etmek için ilaçlı bir lavman olan *niruha basti*yi yaygın bir şekilde kullanıyorlardı. Doğu Asya'da, Çinli ve Koreli şifacılar da kirli bir bağırsağın tehlikelerinden dolayı endişe duymaktaydılar. Yüksek kolesterol, kronik yorgunluk sendromu, fibromiyalji, alerjiler ve kanser gibi sayısız soruna neden olabileceğini düşündükleri "iç rutubet" tehlikesini düzeltmek için, lavmanı ve kolonik irigasyonu [kalın bağırsağın içini suyla yıkamayı] önermekteydiler.

Batı tıbbının kurucularının otointoksikasyonun vücudu nasıl etkilediğine dair başka fikirleri vardı, ancak onlar da bunun kesinlikle iyi olmadığını kabul etmekteydi. Hipokrat Yemini'ne adını veren Antik Yunanistan'ın ünlü hekimi Hipokrat, ateşi ve diğer bedensel rahatsızlıkları tedavi etmek amacıyla lavman kullanımını önermekteydi. Hipokrat, tüm hastalıkların bağırsaklardan başladığına ilişkin ifadelerin sahibi olarak da biliniyor. Eski Yunanlar, Mısırlıların içimizde çürüyen gıdaların has-

talık yaratan toksinlere yol açtığı fikrini benimsemişlerdi. Sağlığı korumak için dengelenmesi gereken dört sıvı salgı fikrini de ortaya çıkaran bu antik Mısır düşüncesi, Ortaçağ boyunca geçerliliğini sürdürmüştür.

Neden insanlar bağırsaklarımızın derinliklerinde pusu kurmuş tehlikelerle ilgili olarak bunca uzun zamandır takıntılı davranmaktalar? Klinikte gördüğüm farklı etnik geçmişe, eğitim düzeyine ve sosyoekonomik yapıya sahip pek çok hasta da bu fikre kuvvetle inanmakta. Mide-bağırsak kanallarındaki bazı müphem ve büyük ölçüde bilimsel geçerliliği olmayan süreçlerin kendilerinde çeşitli sindirim problemlerine ve sağlıkla ilgili başka sorunlara yol açtığını düşünmekteler. Yıllar geçtikçe, bu tür kuşku duyulan süreçler arasına bağırsaklardaki Candida maya enfeksiyonları, alerjiler ve her çeşit diyet bileşenlerine karşı aşırı duyarlılık, "sızıntılı" bağırsak durumu ile son zamanlarda sıkça konuşulan bağırsak mikrobiyotasının dengesizliği de katıldı. Bu kişilerin çoğu yukarıda sayılan şüpheli rahatsızlıklarla mücadele etmek için yüksek oranda kısıtlayıcı diyetler, gıda takviyeleri ve hatta antibiyotikler gibi genellikle pahalı, sıkıcı ve külfetli rutinleri uygulamaya başlarlar. Sindirim problemlerinde hiçbir azalma olmadığından yakınarak hâlâ kliniğime geldikleri için, denedikleri tedavilerin gerçekten iyi sonuç verip vermediğini ya da sadece hastaların endişelerini mi giderdiğini merak ediyorum.

İnsanlar, denetimlerinin dışında gelişen sağlık tehditlerine karşı korku ve endişelerini azaltmak için bilimsellikten uzak her türlü açıklama ve ritüele sarılmışlardır. Özellikle meyve suları ve temiz bir bağırsak hedefleyen özel diyetler gibi diyetle temizlenme ritüelleri, kendi içlerinde çelişki oluştursa da hâlen revaçtadır. Günümüzde, bu temel kaygılar, popüler yazarların yediklerimizin içinde bulunan tehlikeler hakkında popüler yayınlarda yer alan her gün değişen iddialarının yer aldığı bitmek tükenmek bilmeyen hikâyeleri ile çarpıcı bir şekilde artmakta. Öte yandan bilimsel araştırmalardan, bağırsaklarımızdaki mikropların ve bunların üretebilecekleri birçok maddenin yarattığı korkuda gerçeklik

payı olduğunu da biliyoruz. Tıpkı insan toplumunda bulunan suçlular, dolandırıcılar ve bilgisayar korsanları gibi mikroskopik dünyada da oyunu kuralına göre oynamayan kötü mikroplar var. Bu geçici mikroorganizmaların bazıları, özellikle de parazitler ve virüslerin, kendi gündemleri (genellikle üreme ile ilgili) vardır ve bunları yerine getirmek için sağlığımızı yok sayabilir, hatta sabote edebilirler. Kendi bencil yararları için duygusal işletim programlarını kullanmak amacıyla en gelişmiş bilgisayar sistemimiz olan beynimizi hack'lemeyi öğrenmişlerdir.

Bu mikropların ne kadar karmaşık bir yapıya sahip olabileceğini göstermek için, yaklaşık 15 yıl önce San Francisco'daki bir psikiyatri toplantısında duyduğum muhteşem bir hikâyeyi paylaşmak isterim. Kronik stresin beynimiz üzerindeki olumsuz etkileri konusunda önde gelen uzmanlardan biri olan Robert Sapolsky, o toplantıda *toksoplazma gondii* adı verilen kötü ama bir o kadar da zeki olan bir mikroorganizma hakkında ilham verici bir konuşma yapmıştı. Konuşmasında, Manuel Berdoy ve Oxford Üniversitesi'ndeki araştırma grubunun 2000 yılında yayınladığı çalışmayı anlattı. Bu çalışma, *T. gondii*'nin hayatta kalma ve üreme için kendi gündemine sahip olduğunu ve bu gündemini çarpıcı bir kurnazlıkla ve bencilce nasıl izlediğini göstermekteydi.

Toksoplazma paraziti yalnızca tek bir yerde, enfekte kedilerin mide-bağırsak kanalında çoğalabilirken aslında (insanlar da dâhil) herhangi bir memelinin beynine de sızabilir. Bunu yapabilmek için beyni izole eden ve istenmeyen etkilere karşı koruyucu bir güvenlik duvarı olarak işlev gören kan-beyin bariyerini atlatmayı başarır. Kediler enfekte olduktan sonra, bu mikroorganizmayı dışkılarıyla vücutlarından uzaklaştırırlar. Bu nedenle, kadın doğum doktorları hamile kadınların kedileri ve çöp kutularını evden uzak tutmalarını ve kedilerin dışkılarını gömdükleri alanlarda bahçe işleri ile uğraşmaktan kaçınmalarını önerirler. Toksoplazmanın ideal dünyasında, kedilerin vücutlarından atılan parazit hemen sonrasında kemirgenler tarafından sindirim yoluyla alınır. Parazit daha sonra

kemirgen vücudunda, özellikle beyinde yuvarlak kistler oluşturur. Daha sonra bir kedi enfekte olmuş bu kemirgeni yer. Böylece, vücuda alınan kistler kedinin sindirim sisteminde çoğalır; kedi dışkısıyla yumurtadan yeni çıkmış parazitleri saçar ve yaşam döngüsü bu şekilde devam eder. İşte burada, hikâye bu mikrobun dikkat çekici zekâsını kanıtlayan hayret verici bir hâle dönüşmekte. Normal durumlarda, kemirgenler içgüdüsel olarak kedilerden çekindikleri için, enfekte olmuş bir sıçandaki bir patojenin bir kediye geri gelmesi pek olası değildir. Ancak toksoplazma ile enfekte olan kemirgenler, kedilere karşı duydukları içgüdüsel korkularını kaybetmekle kalmazlar, aksine kedi idrarı gibi kokan alanları tercih etmeye başlarlar.

Bunun gerçekleşmesi için, parazitin minik kistleri, bir kruz füzesinin doğruluğunda ve en az hasara yol açacak şekilde sıçan beyninin belirli bir bölgesine yerleşirler. Hedef, korku ve kaçış tepkisini tetikleyen duygusal işletim sistemidir. Bu duygusal ve motor program normalde sıçanın yakındaki bir kedinin kokusunu alır almaz kaçmasına neden olur, ancak parazit sıçandaki kedi korkusunu özellikle ortadan kaldırır. Enfekte sıçanlar kedi harici diğer yırtıcı hayvanlara karşı normal savunma davranışlarını göstermeye devam ederler. Ayrıca hafıza, kaygı, korku ve sosyal davranış gibi laboratuvar testlerinde normal performans sergilerler. Ancak iş kedilere gelince, kistler orada durmaz. Aynı zamanda cinsel davranışları kontrol eden beyin devrelerindeki aktiviteyi de artırarak, kedi kokusunun toksoplazma ile enfekte farelere cinsel olarak çekici gelmesine neden olurlar. Sıçan beyninin işletim sistemlerinin bu şekilde akıllıca ele geçirilmesi, kedi kokusuna karşı cinsel arzuya neden olarak, doğuştan gelen korku tepkisini bastırır. Diğer bir deyişle, enfekte olmuş sıçanlar kedilere karşı ölümcül bir istek duymaya başlarlar.

Bu stratejilerin ardındaki evrimsel akıl dikkat çekicidir. İlaç şirketleri, toksoplazmanın bu kadar kolay bir şekilde yaptıklarını yapabilecek ilaçların tasarımına milyarlarca dolar harcamaktadır. Üstelik bu yatırımların

çoğu başarısız olmuştur. Örneğin, kaygı bozukluklarında korku tepkisini hafifletmek ve strese karşı verilen yanıtta rol oynayan bir molekül olan CRF'nin etkisini azaltmak üzere geliştirilen ilaçlar ile azalmış cinsel istek bozukluğu olan kadınlarda libidoyu artırmak için tasarlanan bileşiklerin çok da etkili olmadığı saptanmış olup, bunlar potansiyel olarak ciddi yan etkilere de neden olabilirler.

Konakladıkları hayvanın davranışını manipüle etmek için şaşırtıcı derecede karmaşık yollar geliştirmiş olan daha pek çok mikrop vardır. Kuduz virüsü konakladığı (köpek, tilki ya da yarasa gibi) bir hayvanı aşırı saldırgan hâle getirdiğinde, bunu öfke ve saldırganlıktan sorumlu olan özel bir beyin devresinin içine sızarak yapar. Bu, enfekte hayvanın başka bir hayvana (veya insana) saldırma ve ısırma, dolayısıyla da tükürükteki virüsü kurbanına geçirme olasılığını artırır. Toksoplazma parazitleri ve kuduz virüsü konakçı hayvanların sinir sistemi ile ilgili son derece uzmanlaşmış bilgilere sahip olmaları açısından ön plana çıkarken, bakteri, tek hücreliler (*protozoa*) ve virüsler gibi birçok hastalığa neden olan mikroorganizmalar, konakladıkları canlının davranışlarını değiştirmek için şaşırtıcı ve zekice yollar geliştirmiştir.

Bir bilgisayar korsanı, bir şirketin bilgisayar sistemini toksoplazma parazitinin ve kuduz virüsünün beyni manipüle ettiği gibi manipüle etseydi bu kişinin sistem kodu ile ilgili derin bilgisi olan yetenekli bir bilgisayar korsanı olduğundan ve içeriden destek aldığından kuşkulanırdık. Toksoplazma ve kuduz etkenleri, memelilerin beyin-bağırsak ekseninin tüm detaylarını anlayacak şekilde evrilmiş olup, memelilerin duygusal işletim sistemleri hakkında da ayrıntılı bilgiye sahiptirler, böylece hedeflerine ulaşmak için bu sistemleri manipüle edebilirler.

Bununla birlikte, parazitler ve virüsler beynimizi etkileyebilen olağanüstü kabiliyete sahip tek mikroplar değildir. Araştırmacılar geçtiğimiz on yıl boyunca, bağırsaklarımızda barış içinde yaşayan bazı mikropların da aynı derecede etkileyici becerilere sahip olduklarını, ancak bu yetenek-

lerini bize karşı kullanmadıklarını keşfetmiştir. Yine de, bu mikropların beyin-bağırsak ekseni üzerinde güçlü etkileri vardır.

Mikroplar Bağırsak-Beyin İletişiminde Aracılık Yapar mı?

Sadece birkaç yıl önce, beyin-bağırsak etkileşimlerini inceleyen araştırmacılar olarak birçoğumuz, iki yönlü beyin-bağırsak-beyin iletişimine katkıda bulunan temel bileşenlerin tümünü belirlediğimizi sanıyorduk.

Bağırsakların sindirim ve çevreyle olan ilişkilerini nasıl yürüttüklerine dair pek çok şeyi zaten biliyorduk: sıcağı, soğuğu, ağrıyı, gerilmeyi, asiditeyi, yiyeceklerin içerdiği besin maddelerini ve diğer önemli özellikleri nasıl algıladıklarını çözmeye başlamıştık. Aslında, bağırsaklarımızın yüzey alanı öylesine geniştir ki bu onu tartışmasız vücudumuzdaki en geniş ve en karmaşık duyu sistemi yapar. Bağırsak duyularının hormonlar, bağışıklıkla ilgili sinyal molekülleri ve duyu sinirleri, özellikle de vagus siniri aracılığıyla küçük beynimize ve büyük beynimize iletildiği açıkça görülüyordu. Bu yeni bilgiler, sindirim sistemimizin neden böylesine mükemmel bir şekilde ve çoğu kez biz farkında olmadan çalıştığını, bağırsakların bozuk bir yiyeceğe karşı neden o şekilde tepki verdiğini ve lezzetli bir yemekten sonra neden kendimizi iyi hissettiğimizi de açıklıyordu.

Sindirim işlemi sırasında, enterik sinir sisteminin (bağırsağımızdaki küçük beynin) acil durumlarda, federal otorite olan beynimizle sürekli yakın temas hâlindeki yerel düzenleyici kurum olarak görev yaptığını da biliyorduk. Duygularımızı yaşarken, beyindeki özelleşmiş duygusal işletim programlarının, bağırsaklarda sahneye konan dramatik senaryolar yazdığını ve bu sahnelenen oyunların her bir duygu için bağırsakların kasılması, kan akışının değişikliğe uğraması ve çok önemli sindirim

sıvılarının salgılanması gibi kendine özgü bir modelin oluşumuna yol açtığını öğrenmiştik.

Aramızdaki klinisyenler, beyin ile bağırsaklar arasındaki iletişim bozukluğunun, irritabl bağırsak sendromu gibi işlevsel bağırsak rahatsızlıklarında belirgin bir rol oynadığını ileri süren bu yeni bilgilerden memnun kalmışlardı. Daha o zamanlar, psikiyatristlerin ve gastroenterolog meslektaşlarımın çoğunun görüşünün aksine, bu iletişim sistemindeki değişikliklerin kaygı, depresyon ve otizm gibi sindirim dışı bozukluklarda bile rol oynayabileceğinden kuşkulanmaktaydım.

Yine de, bilimde sıklıkla olduğu gibi, başlangıçta duyduğumuz güvenin biraz zamansız olduğu ortaya çıktı. Bağırsak ile beyin arasındaki çift yönlü iletişimle ilgili pek çok şeyi açıklığa kavuşturmuş olsak da aslında vücudumuzun bağırsak tepkilerini ve duyularını temel bileşeni bağırsak mikrobiyotası olan karmaşık bir beyin-bağırsak devresi şeklinde organize ettiği yeni belli olmaya başlamıştı. Daha önceki sonuçlarımıza geri dönmüş ve bağırsak mikrobiyotasının bu önemli rolünü dikkate almadan tahminlerde bulunmuştuk.

Daha sonraları, duygusal olarak tetiklenen bağırsak tepkilerimizin sadece bağırsaklarımızdaki burkulma ve kasılmalar ile sınırlı olmadığı ortaya çıktı. Bağırsak tepkileri ayrıca pek çok bağırsak duyusunu da tetikliyor ve bu duyular daha sonra bağırsak duygularını dönüştürebilecekleri veya oluşturabilecekleri beyne geri dönerek belli bir deneyimin duygusal anıları olarak depolanıyorlardı. Dünyadaki bilim insanlarını şaşkınlığa uğratacak şekilde, bağırsak mikroplarının bu bağırsak tepkileri ile duyuları arasındaki etkileşimde bütünleyici bir rol oynadıklarını daha birkaç yıl önce fark ettik.

Şimdi anlıyoruz ki, çıplak gözle görünmeyen bu muazzam yaşam kitlesi, hormonlar, nörotransmitterler ve metabolit adı verilen sayısız küçük bileşiği içeren çeşitli sinyaller aracılığıyla beyninizle sürekli iletişim kurabilmektedir. Bu metabolitler, mikropların kendilerine özgü beslenme

alışkanlıklarının bir sonucu olarak ortaya çıkarlar. Bizim tükettiğimiz yiyeceklerden geriye kalan sindirilmemiş artıklarla, karaciğer tarafından bağırsağa salgılanan safra asitleri ile veya bağırsaklarımızı kaplayan mukus tabakası ile beslenen mikroplar tarafından üretilirler. Aslında, bağırsak ile beyin arasındaki konuşmada, bağırsak mikrobiyotanız, benim "mikrop sohbeti" olarak adlandırdığım karmaşık bir biyokimyasal dil kullanarak geniş kapsamlı bir diyaloğa dâhil olur.

Bağırsaklarımızdaki mikroplar ve beynimiz neden bu kadar karmaşık ve zekice tasarlanmış bir iletişim sistemine gerek duymakta? Mikrop sohbeti evrimsel süreçte nasıl gelişti? Bu soruları cevaplamak için sizi epey geri götürmek zorundayım; çok geriye, dünyanın ilkel, mikroplar açısından zengin okyanuslarına.

Mikrop Sohbetinin Şafağı

Dünya'da ilk yaşam, yaklaşık dört milyar yıl önce, arke (*archaea*) adı verilen tek hücreli mikroorganizmalar şeklinde ortaya çıktı. Var oldukları ilk üç milyar yıl boyunca, mikroplar gezegenin yaşayan tek sakinleri idi. Sayıları trilyonları buluyordu; galaksimizdeki yıldızlardan bile çoktular. Farklı şekil, renk ve davranışlara sahip olan bir milyara yakın farklı türdeki bu gözle görünmeyen canlılar, sessiz fakat devasa bir denizi hıncahınç doldurarak oradan oraya salınıp yüzmekteydi.

Çok geniş bir zaman içinde, bu mikroplar, doğal seçilimin deneme yanılma yoluyla, yavaş yavaş birbirleriyle iletişim yeteneği geliştirdiler. Bunu başarmak için, birbirlerine ileti gönderen sinyal moleküllerinin yanında, bu sinyaller için özel kod çözme mekanizması görevini yerine getirecek reseptör molekülleri ürettiler. Bu şekilde, bir mikrop tarafından salınan sinyal moleküllerinin taşıdığı kod, yakınlardaki bir başka mikrop tarafından çözülebilmekteydi. Bu sinyalleşme aslında alıcı mikrobun

davranışında geçici veya kalıcı bir değişikliği başlatıyordu. Jesse Roth ve Derek LeRoith'in keşfettiği gibi, bu sinyal moleküllerinin birçoğu, bağırsaklarınızın enterik sinir sistemi ve beyninizle iletişim kurmak için bugün kullandıkları hormonlara ve nörotransmitterlere çok benzer. Bu molekülleri birlikte kadim ve nispeten basit bir dil olarak düşünebilirsiniz, tıpkı vücudunuzdaki farklı organ sistemlerinin bugün kullandığı çeşitli biyolojik işaret dilleri gibi.

Yaklaşık 500 milyon yıl önce, ilkel çok hücreli deniz hayvanları okyanusta evrilmeye başladılar ve bazı deniz mikropları bu hayvanların sindirim sistemlerine yerleştiler. O küçük minik deniz hayvanlarından biri olan hidra, bugün tatlı sularda hâlâ görülmektedir. Bu yaratık, aslında suda yüzen bir sindirim sisteminden başka bir şey değildir. Bir ucunda ağız bulunan birkaç milimetre uzunluğunda bir tüpten oluşur, sindirim sistemi boylu boyunca mikroplarla doludur ve diğer ucunda hayvanın bir kayaya veya su altındaki bir bitkiye tutunmasını sağlayan yapışkan bir disk vardır.

Yavaş yavaş, hayvanlar ve mikroplar kendi aralarında simbiyotik bir ilişki geliştirdiler ve mikroplar yaşamsal genetik bilgiyi konakladıkları hayvanlara aktarmanın yollarını buldular. Bu bilgi ev sahibi hayvanlara kendilerinde bulunmayan, ancak mikropların milyarlarca yıllık deneme yanılma sürecinde yapmayı öğrendikleri bir dizi molekül sağladı. Bu moleküllerin bir kısmı, nörotransmitterler, hormonlar, bağırsak peptidleri, sitokinler ve vücudumuzun bugün kullandığı diğer sinyal molekülleri olarak işlev kazandı.

Milyonlarca yıl boyunca, ilkel deniz canlıları daha karmaşık yaratıklara dönüştükçe, ilkel bağırsaklarını çevreleyen sinir ağları şeklinde basit sinir sistemleri geliştirdiler, bu yapılar günümüzde bağırsaklarımızı çevreleyen enterik sinir sisteminden çok farklı değildi. Bu canlılardaki sinir ağları, nöronların birbirlerine mesajlar göndermelerine ve kas hücrelerine kasılmaları için emir iletmelerine izin veren sinyal taşıyıcı kimyasalları üretmek için mikroplardan aldıkları genetik talimatlardan

bazılarını kullandılar. Bunlar biz insanlarda da bulunan nörotransmitterlerin öncüleriydi.

Şaşırtıcı bir şekilde, bu basit sinir ağları ve sinyal molekülleri, milyonlarca yıl önceki ilkel hayvanların yediklerine bugün bağırsaklarımızın yaptığı gibi programlı bir şekilde tepki vermelerini sağlıyordu. Yiyecek yediklerinde insan sindirim kanalında görülenlere benzer stereotipik hareketler yapıyorlardı: yutulan gıdaları yemek borusundan mide ve ince bağırsaklara doğru iten ve istenmeyen bağırsak içeriğini dışarı atmaya yardımcı olan bir dizi refleks. Bu hayvanlar zehirli bir şeyler yediklerinde onları sindirim kanalının bir ya da her iki ucundan dışarı atabiliyorlardı, yani gıda zehirlenmesi sırasında insanlardaki kusma ve ishale eşdeğer tepkiler verebiliyorlardı. Bu ilk deniz hayvanları, sindirim refleksini tetiklemeye yardımcı olmak için bazı kimyasallar salgılayan hücrelere sahiptiler. Bu salgı yapıcı hücreler, vücuttaki serotoninin ve aç ya da tok hissetmenizi sağlayan bağırsak hormonlarının çoğunu üreten, bağırsaktaki özelleşmiş hücreler olan enteroendokrin hücrelerin ataları olabilir.

Küçük deniz canlılarıyla bunların ev sahipliği yaptığı mikroplar arasındaki yeni ortaklık, ikisi için de birçok yarar sağlamaktaydı. Hayvanlar, belirli gıdaları sindirebilme, kendilerinin sentezleyemediği vitaminleri elde edebilme ve çevrelerindeki toksinleri ve diğer tehlikeleri bertaraf etme kabiliyeti kazanmıştı. Sindirim sistemlerine yerleşmiş olan mikroplar da büyüyüp çoğalabilecekleri, kullanışlı ve rahat bir ortam bulmuş oldular ve bir yerden diğerine kolayca ulaşabilme imkânı elde ettiler. Bu mikroplar bağırsaklarınızdaki mikrobiyotanın en eski sürümü olarak düşünülebilir.

Bağırsak mikropları ve ev sahipleri arasındaki bu simbiyotik ilişki her iki ortak için de öylesine yararlı olmuştu ki bu ortak yaşam karıncalar, termitler ve arılardan ineklere, fillere ve insanlara kadar dünyada yaşayan hemen hemen bütün çok hücreli hayvanlarda korunmuştur. Bu temel sindirim faaliyetlerinin yüz milyonlarca yıl boyunca kesintisiz olarak devam etmesi, bağırsaklarınızda ve enterik sinir sisteminde

programlanmış olan fevkalade evrimsel zekâyı kanıtlamaktadır. Ayrıca mikroplarımız, bağırsaklarımız ve beynimiz arasında neden böylesine karmaşık bir ilişki olduğunu da anlaşılabilir kılmaktadır.

Daha karmaşık yapıdaki hayvanlar evrimleştikçe, ilkel sinir sistemleri, sindirim sistemi dışında, daha ayrıntılı bir sinir ağına dönüştü. Bu ağ, enterik sinir sisteminden ayrı ama yine de onunla yakından bağlantılıydı ve sinyal mekanizmalarının çoğunu kendi yapısında da korudu. Karmaşık yapıdaki bu yeni sinir ağı sonunda genel yönetim yeri kafatası içinde yerleşik olan merkezî sinir sistemine dönüştü.

Daha sonraları, merkezî sinir sistemi yavaş yavaş, önceleri sadece enterik sinir sisteminin sorumluluğunda olan, diğer hayvanlara yaklaşma veya onlardan kaçma yeteneği gibi dış dünyayla ilgili davranışların yönetimini devraldı. En sonunda bu işlevler, beyindeki duygu-düzenleyici bölgelere aktarılırken, enterik sinir sistemi bağırsak-beyin eksenimizde süregelen bir iş bölümünün parçası olarak sadece temel sindirim işlevlerinden sorumlu olmayı sürdürdü.

Bir avuç mikrop, basit bir deniz hayvanının ilkel bağırsağıyla ilk kez temas kurduğundan beri yüz milyonlarca yıl geçti. Ancak o zamandan bu yana süregelen uzun evrimsel yolculuk, enterik sinir sistemi ve onun mikrobiyomu da dâhil olmak üzere bugün kendi bağırsaklarımızın duygularımız ve genel sağlığımız üzerinde neden böylesine güçlü bir etki bırakmaya devam ettiğini açıklamaya yardımcı olur.

Çok Eski Bir Bağlayıcı Sözleşme

Bağırsaklarınızın mikrobiyotasına ait şaşırtıcı şeyleri şöyle bir düşünmek için şimdi bir dakikanızı ayırın. Bine yakın çeşit mikroptan oluşan bu koleksiyon, beyin ve omurilikte bulunan hücrelerin sayısından 1.000 kat,

bütün vücudunuzdaki hücrelerin sayısından ise on kat fazladır. Bağırsak mikrobiyotanızın ağırlığı yaklaşık olarak karaciğerinizinkiyle aynı, beyninizin veya kalbinizin ağırlığından daha fazladır. Bu devasa büyüklük, bazı kişilerin bağırsak mikrobiyotasını yeni keşfedilen, beyninizin karmaşıklığına rakip bir organ olarak görmesine yol açmıştır.

Bağırsaklarda yaşayan mikropların büyük çoğunluğu zararsızdır, hatta genel sağlığımız açısından pek çok yararları da vardır: Bilim insanları bunlardan simbiyontlar, veya ortak yaşayanlar olarak bahsederler. Simbiyontlar besinlerini ev sahiplerinden alırlar ve bunun karşılığında bağırsakların dengede tutulmasına ve davetsiz misafirlere karşı kendilerini savunmalarına yardımcı olurlar. Ancak bağırsaklarımızda patobiyont adı verilen, sayıca az ama potansiyel olarak zararlı mikroplar da bulunur. Belirli koşullar altında, bu güvenilmez mikroplar silahlarını bize yöneltebilirler. Patobiyontlar, bağırsak mukozasına saldırmak için topçu birliği olarak hizmet eden ve mukoza inflamasyonuna ya da ülserlere neden olan moleküler araçlara sahiptirler. Beslenme tarzındaki değişiklikler, antibiyotik tedavisi ya da ağır bir stres nedeniyle bu mikroplar taraf değiştirebilirler ve bu da belirli bakteri popülasyonlarının anormal şekilde birikimi ya da hastalık yapma güçlerinde artışla sonuçlanabilir ve böylece eski simbiyontlar patobiyontlara dönüştürülür.

Yine de, insan bağırsak mikropları nadiren böyle saldırgan taktiklere başvurur. Bunun yerine, genellikle bizimle uyum içinde yaşayarak sindirim, büyüme ve çoğalma gibi kendi işlerine bakarlar. Bağışıklık sistemimiz de, acımasız silahlarını bağırsak mikrobiyotasına yöneltmez. Bunun basit nedeni, her iki taraf için de savaşın maliyetinin faydalarından daha fazla olmasıdır. Bunun yerine, her iki taraf karşılıklı olarak birbirine hizmet eder. Hem barış, hem de ticaret anlaşması olarak işlev gören bu kadim bağlayıcı sözleşme, tüm taraflara çok önemli faydalar sağlar.

Milyonlarca yıl önce mikroplar ve ev sahipleri arasında en basit hâliyle gelişen ortak yaşam (simbiyoz) bugün de vücutlarımızda devam ediyor.

Mikroplar, bağırsaklarımızda sürekli yiyecek kaynağı, ideal sıcaklıklar ve sınırsız serbest seyahat hakkı elde ettikleri ayrıcalıklı bir hayat yaşayarak kendilerine çıkar sağlarlar. Aynı zamanda içimizde süregiden internet trafiğine de (hormonlar, bağırsak peptidleri, sinir uyarıları ve diğer kimyasal sinyaller ile iletilen bilgi akışına) özgürce erişim sağlayabilirler. Bu bilgiler, duygusal durumlarımızı, stres düzeyimizi, uykuda olup olmadığımızı ve hangi çevre koşullarına maruz kaldığımızı takip etmelerini sağlar. Bu özel bilgilere erişebilmeleri, mikropların metabolit üretimini yalnızca kendilerine en iyi yaşam koşullarını sağlamak için değil, aynı zamanda bağırsak ortamıyla uyumlu olmak için de ayarlamalarına yardımcı olur.

Buna karşılık olarak, mikroplar bize gerekli vitaminleri sağlarlar, karaciğer tarafından üretilen ve safra asidi adı verilen sindirim sıvılarını metabolize ederler ve vücutlarımızın daha önce hiç karşılaşmadığı (ksenobiyotik olarak adlandırılan) yabancı kimyasalları zehirsiz hâle getirirler. En önemlisi, besinlerle aldığımız lifleri ve sindirim sistemimizin parçalayıp kan dolaşımına aktaramadığı kompleks şeker moleküllerini de sindirerek, dışkımızda kaybedeceğimiz önemli miktarda ek kaloriyi sağlamış olurlar. Tarih öncesi çağlarda, insanlar kot pantolonlarına sığmaktan ziyade avlanmak ve yiyecek toplamak için endişelendiklerinden dolayı, bağırsak mikrobiyotasının yiyeceklerden elde ettiği bu ek kaloriler, hayatta kalmalarına yardımcı oluyordu. Fakat günümüzde aşırı miktarda yiyeceğe sahip olan toplumlarda obezite bir salgına dönüştüğünden, bağırsak mikroplarının bizlere sağladıkları bu fazladan kaloriler bir yük hâline geldi.

Bu kadim bağlayıcı sözleşmenin önemli noktalarına saygı göstermek, milyonlarca yıldır süregelen ve mikroplar ile ev sahipleri arasında karşılıklı yarar sağlayan, dikkat çekici bir barışçıl birliktelik oluşturdu. Bu şaşırtıcı bir başarıdır; insanlar olarak bizler, birbirimizle böylesine kusursuz bir uyum içinde yaşamaya çok ama çok uzağız.

Mikrop Sohbeti ve İçinizdeki İnternet

Bağırsaklarınızdaki mikroplar, sindirim kanalınız, bağışıklık sisteminiz, enterik sinir sisteminiz ve beyninizle sürekli görüşme hâlindedir ve işbirliği gerektiren tüm ilişkilerde olduğu gibi burada da sağlıklı bir iletişim şarttır. Son araştırmalardan elde edilen bulgular, bu sohbetlerin bozulmasının inflamatuar bağırsak hastalığı, antibiyotiklerle bağlantılı ishal ve obezite gibi mide-bağırsak hastalıklarına yol açabileceğini ve bunun çok tehlikeli sonuçlar doğurabileceğini; depresyon, Alzheimer hastalığı ve otizm gibi birçok ciddi beyin hastalığının gelişiminde de rol oynayabileceğini göstermektedir.

Beyin ile iletişim, farklı iletim biçimleri kullanan birkaç paralel "kanal"da gerçekleşir. Bu kanallara, beyin ile inflamasyon sinyalleri aracılığıyla iletişim kurabilen, kan yoluyla hormonlar gibi dolaşabilen ya da beyne sinir sinyalleri şeklinde ulaşabilen moleküller de dâhildir. Bu kanallar vasıtasıyla iletişim izole bir şekilde gerçekleşmez; daha sonra göreceğimiz gibi, aralarında çok kanallı bir konuşma olur. Bağırsak mikroplarınız beyninizin sürdürdüğü sohbetleri dinleyebilir ve bunun tersi de olur ve bağırsak mikroplarınızın beyninizle iletişim kurmak için kullandıkları biyolojik kanallardaki bilgi akışı oldukça dinamiktir.

Bu sistem içinde dolaşmasına izin verilen bilgi miktarı büyük oranda bağırsak yüzeyini kaplayan ince mukus tabakasının kalınlığına, bütünlüğüne ve bağırsak duvarı ile kan-beyin bariyerinin geçirgenliğine (sızdırmasına) bağlıdır. Normalde, bu bariyerlerin geçirgenliği nispeten azdır ve bağırsaklardaki mikroplardan beyne giden bilgi akışı kısıtlıdır. Ancak stres, inflamasyon, yüksek yağlı bir diyet ve bazı gıda katkı maddeleri bu doğal engellerin geçirgenliğini artırarak sızıntıya neden olabilir.

Bağırsaklarınızda yaşayan mikropların içinizde ne yaptıklarını tam olarak kavramak için çeşitli mikrobik iletişim kanallarını, evinize internet hizmeti sağlayan fiber optik hat veya kabloyla benzer bir bilgi yolu

olarak düşünün. Bu kanal üzerinden iletilen bilginin miktarı her an değişir. Bazen mikroplar nispeten küçük "metin belgeleri" yükleyecek ve iletilen bilgi miktarı az olacaktır; ancak bazen de video klipler içeren bir dizi büyük hacimli dosya yükleyeceklerdir.

Bununla birlikte, bu iletişim sisteminin evinizdeki genişbantlı internet hizmetinden farklı şekilde çalışma yöntemleri vardır. İnternet sağlayıcınızla yaptığınız hizmet sözleşmesi, saniyede yükleyip indirebileceğiniz bilgi miktarını sınırlar. Bir başka deyişle, aboneliğinizin daha ucuz olan ekonomi paketi veya daha pahalı olan mega paketi içermesine bağlı olarak, sabit bir bant genişliğiniz olur. Buna karşın, bağırsak mikropları ile beyniniz arasındaki internet bağlantısı oldukça dinamiktir, çoğu zaman ekonomi paketine sahipmişsiniz gibi çalışsa da stres altındayken çabucak daha üst paket olan mega pakete geçer. Örneğin bir Fransız lokantasında meze olarak kaz ciğeri ve tereyağında sotelenmiş dil balığı filetosu içeren bir akşam yemeğinden sonra iletilen bilgiler artacağı için iletim çok daha hızlı gerçekleşecektir.

Mikrop sohbetinde kullanılan iletişim kanalları konusuna dönerken, bağışıklık sisteminin bağırsaklardan beyne gönderilen mikrobiyal sinyaller üzerindeki rolüne bakalım. Mikrop-bağışıklık sistemi-beyin diyaloğunun gerçekleşebileceği çeşitli yollar mevcut olup, bu karmaşık diyalogdaki bozulmaların pek çok beyin hastalığı ile ilintili bulunması nedeniyle son zamanlarda bağırsaklardaki mikroplar ile bağışıklık sistemi arasındaki etkileşimlere olan ilgi artmıştır.

İletişimde kullanılan yöntemlerden biri, bağırsakların iç yüzeyinin hemen altında bulunan ve dendritik hücre adı verilen özel bağışıklık hücrelerini içerir. Dendritik hücrelerin, bağırsak duvarının yakınında yaşayan bağırsak mikroplarıyla doğrudan iletişim kurabilmelerini sağlayan ve bağırsağın iç kısmına uzanan "dokunaçları" vardır. Bu bağışıklık hücresi algılayıcıları, ilk savunma hattıdır. Normal koşullar altında, hücrenin bu kısımlarında yer alan ve kalıp tanıma ya da toll benzeri reseptörler (*toll-*

like receptors - TLRs) denen reseptörler, iyi huylu mikroplardan gelen çeşitli sinyalleri tanır ve bağışıklık sistemine işlerin yolunda olduğunu, herhangi bir savunma tepkisine gerek olmadığını bildirir. Yaşamın başlarında çok çeşitli bağırsak mikroplarıyla girdiği etkileşimler sayesinde, bağışıklık hücrelerimiz bu barış sinyallerini doğru bir şekilde yorumlamayı öğrenmiştir. Buna karşın, bahsedilen mekanizma sayesinde zararlı veya potansiyel olarak tehlikeli bakteriler belirlendiğinde, patojenleri kontrol altında tutmak için bağırsak duvarında bir dizi iltihap tepkimesi oluşturularak doğal bir bağışıklık tepkisi başlatılır.

Son yapılan çalışmalar, bağırsak iç yüzeyini koruyan mukusun bağırsak duvarındaki özel hücreler tarafından üretildiğini ve iki katman hâlinde düzenlendiğini göstermiştir: bağırsak duvarının hücrelerine sıkıca yapışan ince iç katman ve dışta daha kalın ve yapışık olmayan katman. Bu iki şeffaf tabaka birlikte, çıplak gözle neredeyse görünmez incelikte olup, sadece 150 mikron, yani bir saç telinin yaklaşık bir buçuk katı kalınlığındadır. İç mukus tabakası yoğundur ve bakterilerin nüfuz etmesine izin vermez, böylece epitelyal hücre yüzeyini bakterilerden uzak tutar. Buna karşın dış tabaka, bağırsak mikroplarının çoğunu barındırır, bunun yanı sıra özellikle uzun süre aç kaldığınızda veya lif açısından düşük yiyeceklerle beslendiğinizde mikroplar için önemli bir besin kaynağı olan ve müsin denilen kompleks şeker moleküllerine de ev sahipliği yapar.

Mikroplar, bağırsak mukoza tabakasını örten koruyucu mukus katmanına girdiklerinde, hücre duvarındaki moleküller bağırsak mukozasının altındaki bağışıklık hücrelerini aktifleştirerek mikrobun tehlikeli olup olmadığına veya tehlikeli ise bunun derecesine göre bağışıklık tepkisini ayarlarlar. Bu tür moleküllerden biri olan lipopolisakkarit veya LPS, bu mikrop-bağışıklık sistemi diyaloğunda özellikle önem taşır. Gram negatif organizmalar adı verilen bazı mikropların hücre duvarının bir bileşeni olan LPS, bağırsak sızıntısını artırarak mikropların bağışıklık sistemine geçişini kolaylaştırabilir.

Genel inanışın aksine, bağışıklık sisteminin bu tür tepkilerini başlatmak için kötücül bir bakteri veya virüsün oluşturduğu bir bağırsak enfeksiyonu şart değildir. Yüksek hayvansal yağ içeren bir beslenme tarzı olan insanların bağırsaklarında böylesi gram negatif bakteriler veya Firmicutes ve Proteobakteriler diğer insanlara göre daha fazla bulunur, bu nedenle bağırsaklarındaki bağışıklık mekanizması kronik olarak daha fazla etkinlik gösterir. İnflamasyon, stres veya aşırı yağlı beslenme gibi durumlar bağırsaklarımızın içinde yaşayan trilyonlarca mikroorganizma ile aramızda bulunan iki doğal bariyeri zayıflattığında, daha çok sayıda bağırsak mikrobu veya bunların ürettiği sinyal molekülü bağırsak mukozasını geçerek tüm vücuda yayılabilen daha büyük bir iltihabi süreci başlatır. Bu sürece metabolik toksemi adı verilmiştir.

Bağırsaklardaki bağışıklık sistemi mikropları nasıl algılarsa algılasın, sonuçta tepkisini sitokinler denilen birtakım molekülleri üreterek gösterir. Bazı durumlarda bu sitokinler, inflamatuar bağırsak hastalığında veya akut gastroenteritte olduğu gibi, bağırsaklarda şiddetli bir inflamasyona (yangıya) neden olabilir. Ancak sitokinler bağırsakta üretildikten sonra, bu sinyaller beyne de gönderilebilir. Örneğin, bağırsak-beyin arası bilgi aktarımında ana yol olan vagus sinirinin duysal uçlarındaki reseptörlere bağlanabilir ve enerji düzeyinizi düşürebilen, halsizlik hissini ve ağrıya duyarlılığı artırabilen, hatta o an sizi bunalıma bile sokabilen mesajları beyindeki yaşamsal bölgelere iletebilir. Vagusun daha hafif derecedeki inflamasyonu ile bu sinirin uçlarındaki tokluk sinyallerine karşı hassasiyeti azalır, bu da normal bir öğünün ardından daha fazla yemenize engel olan doğal mekanizmaya zarar verir. Bu mekanizmanın bozulması genellikle yüksek miktarda yağ tüketen hastalar için sorun oluşturur.

Bundan başka, sitokinler kan dolaşımına karışarak bir hormon gibi beyne gidebilir, kan-beyin bariyerini geçip beyindeki mikroglial hücreler adı verilen bağışıklık hücrelerini harekete geçirebilir. Beynimizdeki hücrelerin çoğunluğunu, sitokinlere yanıt veren mikroglial hücreler

oluşturduğu için aslında beyin, bağırsak-mikrop-bağışıklık sistemi sinyallerinin iletildiği bir alıcı hedeftir. Bağırsaktan beynin böylesine uzak mesafedeki bölgelerine bağışıklık sinyallerinin gönderilmesinin, Alzheimer hastalığı gibi nörodejeneratif hastalıkların gelişiminde rol oynadığı ileri sürülmüştür.

Mikroplar, bağışıklık sistemimizle kurdukları karmaşık iletişime ek olarak, beyninizle daha az dikkat çekici ama yine de önemli yollarla iletişim kurmak için ürettikleri metabolitleri de kullanırlar. Bağırsaklarımızdaki mikroplar çok çeşitli ve çok sayıdadır (her insan geni için bağırsaklarda 360 mikrobik gen bulunur) ve bu mikroplar bizim sindiremediğimiz maddeleri sindirebilirler. Böylece birçoğunu sindirim sistemimizin üretmediği yüz binlerce farklı türde metabolit üretilmiş olur. Mikropların oluşturduğu bu metabolitlerin pek çoğu kan dolaşımına geçerek kanda bulunan moleküllerin yaklaşık yüzde 40'ını oluşturur. Bunların birçoğunun nöroaktif olduğu kabul edilir, yani sinir sistemimizle etkileşime girebilirler. Kalın bağırsak, bu metabolitlerin bir kısmını absorbe ederek kan dolaşımına aktarır ve geçişkenliği yüksek bir bağırsağa sahipseniz, daha fazla metabolit kan dolaşımına katılır. Metabolitler, dolaşıma girdikten sonra hormonların yaptığı gibi, beyin de dâhil vücudunuzdaki birçok organa ulaşabilirler.

Mikropların ürettiği metabolitlerin beyne sinyal iletmede kullandıkları bir diğer önemli yol da bağırsak duvarındaki serotoninle dolu enterokromaffin hücreleri ile ilgilidir. Bu hücreler çeşitli mikrobiyal metabolitleri tanıyabilen reseptörlerle kaplıdır. Bu metabolitlere örnek olarak safra asidi metabolitleri ve tam taneli tahıl, kuşkonmaz veya en sevdiğiniz sebze yemeğinde bulunan bütirat gibi kısa zincirli yağ asitleri gösterilebilir. Bunlardan bazıları enterokromaffin hücrelerinde serotonin üretimini artırarak bu molekülün büyük kısmını vagus siniri üzerinden beyne sinyal göndermek için kullanılabilir hâle getirir. Mikrop kaynaklı metabolitler ayrıca uykunuzu, ağrıya karşı duyarlılığınızı ve genel sağlık

durumunuzu değiştirebilir. Hayvan deneylerinde kaygı benzeri duyguların ve sosyal davranışların gelişimini de etkiledikleri gösterilmiştir. Bu metabolitler meyve, kepekli tahıl ve sebzeden zengin sağlıklı bir yemekten sonra kendinizi gayet iyi, çok fazla yağlı patates cipsi veya derin yağda kızartılmış tavuk parçaları yedikten sonra ise kötü hissetmenizde rol oynayabilir.

İçeride Geçen Milyonlarca Sohbet

Bağırsak mikrobiyotasının rolünü böylesine ilgi çekici ve etkili kılan şey, bu mikrop kütlesinin doğrudan bağırsak tepkilerimiz ile bağırsak duyularımızı birbirinden ayıran arayüzde bulunmasıdır. Yeni yediğiniz öğünün türüne veya bağırsaklarınızın tamamen boşalmış olup olmadığına bağlı olarak, enterik sinir sistemi bağırsak ortamını değiştirmek için mide-bağırsak kanalının asiditesini, içeriğinin akışkanlığını, sindirim sıvılarının salgılanmasını ve mekanik kasılmaları kontrol etmek suretiyle sindirimi yönetir. Böylece bağırsak mikropları asidite, salgılanan hayati sindirim sıvıları, mevcut besin maddeleri ve bunları dışarı atmadan önce ne kadar süre sindireceklerine dair oluşan bölgesel değişikliklere sürekli uyum sağlarlar. Aynı şekilde, stres veya fazla endişe, beynin duygusal çalışma programlarının bağırsaklarımızda sahnelenecek çarpıcı senaryolar yazmasına yol açarak, bağırsakların kasılmasını, mideden kalın bağırsağa geçiş hızını ve kan akışını değiştirir. Bu, ince ve kalın bağırsaklardaki mikroplar için yaşam koşullarını önemli ölçüde değişime uğratabilir ve stres sırasında bağırsaklarınızda yaşayan mikropların bileşiminin farklılaşmasındaki nedenlerinden birini oluşturur. Buna karşılık, kendinizi üzgün hissettiğinizde, bağırsaklarınızdaki her şey yavaşlarken, mikroplar bu değişiklikleri hisseder ve bu değişen koşullara uyum sağlamalarına yardımcı olan genleri etkin hâle getirirler.

Bu arada, sindirim, bağışıklık ve sinir sistemlerine ait dokular, bağırsak peptidleri, sitokinler ve nörotransmitterleri içeren sinyal moleküllerini kullanarak birbirleriyle sürekli iletişim hâlindedirler. Aslında bu maddelerin tümü, uzun ortak evrimsel geçmişimiz sayesinde, "mikrop sohbeti"nin birbirine uzak akraba lehçeleri olan biyokimyasal dil öğeleridir.

Biz bilim insanları, bağırsak mikroplarının beyin-bağırsak iletişimindeki temel rolüne ilişkin ilk şaşkınlığımızı üzerimizden attıkça ve son yıllarda bu ilişkiyi daha derinlemesine araştırdıkça beyin, bağırsak ve mikrobik enfeksiyonların hepsinin sürekli olarak yakın iletişim hâlinde oldukları daha çok belirginleşti. Beyni, bağırsakları ve mikrobiyomu tek bir bütünleşik sistemin parçaları olarak düşünmeye başladık; bu parçalar birbirleriyle sürekli konuşuyor ve birbirlerinden geribildirim alıyordu. Kitap boyunca bu sistemi beyin-bağırsak-mikrobiyom ekseni olarak adlandırıyorum.

Yirminci yüzyıl boyunca, bilim insanları mikrobiyal ortaklarımızı fark edememişlerdi, çünkü bu mikropların büyük çoğunluğu laboratuvarda yetiştirilemiyordu. Mikropların sınıflarını belirlemek için otomatik gen dizileme teknikleri ortaya çıkana ve devasa mikrobik verileri işlemek için süperbilgisayarlar üretilene kadar, orada hangi mikropların bulunduğunu, toplu olarak hangi genlere sahip olduklarını ve hangi metabolitleri ürettiklerini belirlemek için kapsamlı çalışmalar yürütmemiz olanaksızdı. Daha net bir ifadeyle söyleyecek olursak, beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenindeki çeşitli oyuncuların birbirleriyle nasıl iletişim kurdukları konusunda çok sınırlı bilgiye sahiptik.

Bağırsak mikroplarının vücudumuzda ayrıcalıklı bir rolden fazlasına sahip olduğu artık netleşmiştir. Stanford Üniversitesi'nin önde gelen mikrobiyoloji uzmanlarından biri olan David Relman'ın belirttiği gibi, "İnsan mikrobiyotası, insan olmanın temel bir bileşenidir." Yediklerimizin büyük bölümünü sindirmemize yardımcı olan vazgeçilmez rollerine ek olarak, bu bağırsak mikropları beynimizdeki iştah kontrol sistemlerinin,

duygusal işletim sistemlerinin, davranışlarımızın ve hatta zihnimizin üzerinde çok büyük ve tamamen beklenmedik bir etkiye sahiptir. Sindirim sistemimizdeki bu görünmez yaratıklar, kendimizi nasıl hissettiğimiz, içimizden gelen kararları nasıl aldığımız ve beynimizin nasıl gelişip yaşlandığına dair söz sahibidirler.

KISIM 2

SEZGİ VE BAĞIRSAK DUYGULARI

5

SAĞLIKSIZ ANILAR: YAŞAMIN ERKEN DÖNEMLERİNDE EDİNİLEN DENEYİMLERİN BAĞIRSAK-BEYİN DİYALOĞU ÜZERİNDEKİ ETKİLERİ

Uyumlu ve güvenli bir aile ortamında yetişmenin insanın gelişimini olumlu yönde etkilediği sezgisel olarak herkesin kabul ettiği bir gerçektir. Tüm dünyadaki anne babalar çocukları için böyle ideal bir ortam sağlamaya çabalarlar. Bastırılmış, istenmeyen bazı çocukluk deneyimlerinin hayatın sonraki dönemlerinde psikolojik sorunlara neden olabileceğini psikanalizin ortaya çıkmasından bu yana biliyoruz. Çoğu zaman, bu tür çocukluk deneyimleri anne babaların kontrolü dışındadır. Yaklaşık 40 yıl önce, psikolog Alice Miller çok satan kitabı *The Drama of the Gifted Child* (*Yetenekli Çocuğun Dramı*[*]) akıl hastalıklarının tümünün kökeninde çözülmemiş, fiziksel ya da psikolojik bilinçaltı çocukluk travmalarının bulunduğunu ileri sürmüştü. 1980'lerin başında tıp eğitimim sırasında Miller'ın kitabını okurken hayran kalsam bile, kitapta anlatılan erken yaşlarda yaşanan olumsuz olaylar ile bunların yetişkinlikte yarattığı sağlık sorunları arasındaki bağlantının sadece depresyon, kaygı ve bağımlılık

[*] Profil Yayınları, 2017.

gibi davranışsal ve psikolojik sorunların gelişimi ile değil, özellikle kronik sindirim sistemi bozuklukları olan hastalarımdaki tıbbi sorunlar ile de ilgili olabileceğini anlamam 20 yıldan fazla sürdü.

Günümüzde, bir hastanın tıbbi geçmişini sorgularken hayatının ilk 18 yılına ait olanları araştırmak çok önemlidir. Sonuçta, bunu yapmanın çok basit, özel bir psikanaliz eğitimi gerektirmeyen ve fazla zaman almayan bir şey olduğunu artık hepimiz biliyoruz. Pek çok hastada, hastalıklarıyla ilgili erken hayat deneyimlerini araştırmak bana genellikle tıbbi belirtilerinin ayrıntılarıyla ilgili uzun uzun sorgulama yapmaktan daha önemli ipuçları sağlar. Hastalarıma daima "Mutlu bir çocukluk geçirdiğini düşünüyor musun?" diye basit bir soru sorarım. Daha derine gitmeden, sadece bu soruyu sormakla genellikle hastaların yaşamlarının ilk 18 yılına ait anımsadıkları şeyleri dürüstçe anlatmaları çok dikkat çekicidir. Üstelik çoğu kez, hastalar bu deneyimler ile şu anki tıbbi sorunları arasında hiçbir bağlantı kurmamıştır ve yıllar geçtikçe öğrendiğim gibi, onların bu soruya verdikleri yanıt, yetişkin olarak sindirimle ilgili yaşadıkları sorunların kökeni ve doğası hakkında çok şeyi ortaya çıkarır.

Senelerdir gördüğüm hastaların yarısından fazlası bana çocukluklarında aile sorunları yaşadıklarından bahsetmiştir: Anne babadan biri ağır hastalık geçirmiş, travmatik bir boşanma ve bunun ardından da uzun süre devam eden bir velayet anlaşmazlığı yaşanmış veya aşırı uç durumlarda, aile üyelerinden biri alkolizm veya uyuşturucu bağımlılığına yenik düşmüş olabiliyordu. Bazıları bana, çocukken bir ebeveyni veya yabancı biri tarafından sözlü, fiziksel veya cinsel taciz yaşadıklarını da anlatmıştı.

Yıllar önce, Jennifer adında, 35 yaşında bir kadın beni görmeye geldi. "Hayatım boyunca karın ağrısı çektim ama geçen sene bu ağrılar çok daha kötüleşti," diye yakındı. Karın ağrısının özelliklerini daha iyi anlamak için ne sıklıkta tuvalete gittiğini sordum. Bazı günler sık sık tuvalete koşturmak zorunda kaldığını, diğer zamanlarda ise günlerce

kabızlık çektiğini anlattı. İshal olduğu günlerde ağrısı daha da kötüleşiyordu ve tuvalete gitmek onu geçici olarak rahatlatmaktaydı. Konuştukça, Jennifer'ın duygusal olarak da acı çektiği ortaya çıktı. Gençlik yıllarının başından beri, panik ataklara eşlik eden kaygılardan ve sık tekrarlayan depresyondan muzdarip olduğunu anlattı.

Jennifer iki gastroenterolog ve bir psikiyatrist dâhil olmak üzere birçok uzman doktora gitmiş, üst ve alt sindirim sisteminin endoskopisi ve batın bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi de dâhil tesis amaçlı bir dizi tetkik yaptırmıştı. Tetkiklerin hepsi temiz çıkmıştı. "Gördüğüm son iki doktor, bana ciddi hiçbir şeyimin olmadığını söyledi ve bunların hepsinin kafamın içinde gerçekleştiğini ima etti," diye yakındı.

Jennifer'ın doktorları bu tür açıklanamayan beyin-bağırsak belirtileri için tipik bir ilaç kokteyli önermişti: antidepresan Celexa ve asit önleyici ilaç Prilosec. Ancak bu belirtilerle yaşamayı öğrenmek zorunda olduğunu ve onun için yapabilecekleri bundan başka bir şey olmadığını da eklemişlerdi. Jennifer, "Tıbba olan inancımı neredeyse tamamen kaybettim," diyordu.

Doktorlar genellikle hastalara bağırsak alışkanlıklarının ayrıntılarını sorarlar ve yaşamın erken dönemlerinde yaşanan deneyimlerle ilgili risk faktörlerini araştırmaktan çok kan basıncını ve kolesterol düzeylerini kontrol ederler. Oysa rastgele seçilmiş 54.000 Amerikalı ile yapılmış yakın tarihli bir araştırma, olumsuz olaylar yaşayan çocukların veya gençlerin yetişkinlik dönemlerinde kalp krizi, inme, astım ve diyabet gibi sağlık sorunları yaşama olasılığının daha yüksek olduğunu göstermiştir. Yetişkinlikte sağlıkla ilgili bu tür olumsuz sonuçlar görülme riski, katılımcıların 18 yaşından önce yaşadıkları olumsuz deneyimlerin sayısıyla birlikte artmıştır. Benzer şekilde, büyük bir sağlık koruma organizasyonu olan Advers Childhood Experiences'a (ACE) [Olumsuz Çocukluk Çağı Deneyimleri] ait sağlık kayıtlarının incelendiği bir çalışmada alkolizm, depresyon ve madde bağımlılığı riskinde 4-12 kat artış ve kişinin kendi sağlığını değerlendirirken

verdiği puanda 2-4 kat azalma olduğu bildirilmiştir. Her iki çalışmada da kullanılan anket ACE anketi olup, katılımcılara çocuklukta yaşadıkları (cinsel, fiziksel ve duygusal istismar gibi) travmatik olayların yanı sıra anne ve babalarla ilgili daha genel ailesel işlev bozukluğu hakkında sorular da sorulmuştur. Bu soruların çoğunluğu, ailenin istikrarının bozulduğu ve asıl bakım sağlayan kişi ile çocuk arasındaki besleyici etkileşimden ödün verildiği durumları araştırıyordu. Diğer çalışmalar yoksulluğun kötü sağlık sonuçlarıyla iyi bilinen ilişkisinin öncelikle düşük sosyoekonomik statüde yaşamaktan kaynaklanan kronik stresin sağlık üzerindeki olumsuz etkileriyle bağlantılı olduğunu göstermiştir.

Çocukluk çağına ait çok çeşitli travmatik veya tutarsız yetiştirme öyküsü ile yetişkinlikteki olumsuz sağlık sonuçları arasındaki bağlantı sezgisel olarak bir anlam taşısa da bilim, bu bağlantıdan sorumlu olan biyolojik mekanizmaları ancak son 30 yılda çözmüş ve yaşamın erken dönemine ait programlamanın zararlı etkilerini tersine çeviren yaklaşımlara kapı açmıştır. Bu bilimsel anlayış, sadece çarpıcı değil, aynı zamanda sağlığımız için geniş kapsamlı etkilere de sahiptir. Daha çok sayıda doktor bu bağlantıların farkına varıp hastalarına çocuklukları hakkında sorular sormak için zaman ayırsaydı önemli risk faktörlerini ortaya çıkarabilecek ve hatta onlara yardımcı olmak için daha etkili, bütünleyici tedavi planları hazırlayabilecekti.

Jennifer ile yaptığım görüşmede seneler önce kendisine neden antidepresan ilaç Celexa'nın başlandığını sordum. Depresyonu ve kaygıları hakkında konuştuk. "Karnımın ağrısının bunlarla bir ilgisi yok," diye ısrar etti. Bu hassas konudaki görüşlerini değiştirmeye çalışmadım ancak sindirimle ilgili kronik yakınmalarının ve psikolojik belirtilerinin altında yattığından şüphelendiğim etkenleri yumuşak ve nazik bir şekilde araştırmaya devam ettim.

"Sizce mutlu bir çocukluk geçirdiniz mi?" diye sordum. Bu soru, neredeyse mucizevi bir şekilde, tatsız öykülerden oluşan bir hikâye kitabının

kapağını açmış oldu. Jennifer annesinin rahmindeyken anneannesine meme kanseri teşhisi konmuştu ve bu yıkıcı haber hamile annesini çok üzmüştü. Jennifer küçük bir kızken yıllarca annesi ve babasının tartışıp kavga etmesine de tanık olmuştu ve o sekiz yaşındayken ebeveynleri çok tatsız bir şekilde boşanmışlardı. Ailede depresyon belirtileri ve bağırsak sorunları ile mücadele eden tek kişi Jennifer değildi. Hem annesi, hem de büyükannesi hayatları boyunca depresyon ve kaygı yaşamıştı ve her ikisinin de sürekli "mide sorunlarından" şikâyet ettiklerini hatırlıyordu. Jennifer'ın öyküsü beyninin ve mide-bağırsak belirtilerinin olası kökenleri hakkında bana bir fikir vermişti ve ona yardım edebileceğime dair kendime güven duymaya başlamıştım.

Birçok hasta gibi Jennifer da fiziksel ve duygusal belirtilerin birbirleriyle bağlantılı olabileceğini, bunların küçük yaşlarda yaşadıkları ile ilintili olabileceğini ya da bu deneyimlerin beyninin, bağırsaklarının ve bağırsaklarındaki mikropların etkileşimlerini sağlıksız bir şekilde belirlediğini hiç düşünmemişti. Fakat giderek artan bilgiler, bu fikri modern tıp uygulamasına dâhil etme zamanının artık geldiğini gösteriyor.

Strese Programlı

2002 yılının ilkbaharında, Arizona'nın Sedona kentinde düzenlenen küçük bir bilimsel konferansta bildiğinden şaşmayan iki doktor, stresle ilişkili bozukluklar hakkında sarsıcı görüşler ortaya koymuşlardı. Bu konferansı küçük yaşta yaşanan travmaların bir dizi kronik fiziksel ve psikiyatrik hastalık üzerindeki rolünü araştırmak üzere, Emory Üniversitesi'nden önde gelen psikiyatrist Charles Nemeroff ile birlikte organize etmiştik. Sedona'nın çarpıcı kırmızı kayalarından oluşan el değmemiş doğası ve ıssız atmosferi, Kuzey Amerika'nın önde gelen araştırmacılarını ve klinisyenlerini buraya çekmeye yetmişti.

Konferansın ikinci gününde, tanınmış Kanadalı psikanalizci ve batın cerrahı Ghislain Devroede kürsüye çıktı. Devroede, çocukken cinsel tacize uğramış hastaların tedavisinde uzmanlaşmıştı. Bu hastaların bastırılmış acı ve utançlarını yüzeye çıkartmak için psikanalizi kullanıyordu. Böyle bir tedavi yapılmadığı takdirde, bastırılmış duygunun vücutta gömülü kaldığını ve fiziksel belirtilere neden olduğunu düşünüyordu. Daha sonra, Devroede, tedavi ettiği pelvik ağrı ve kronik kabızlık gibi bağırsak rahatsızlıkları olan ve psikanaliz yapıldıktan ve zorlu geçmişleri ile yüzleştikten sonra düzelen hastalara dair pek çok şey anlattı.

Ancak ününü majör psikiyatrik bozuklukların biyolojik temelleri üzerinde yaptığı çalışmalarla kazanan Nemeroff, bunların hiçbirine katılmıyor, Devroede'ye kesinlikle karşı çıkıyordu. "Psikanalizin küçük yaşlarda yaşanan travmaların zihinsel ve fiziksel sonuçlarını tedavi etmek için çok etkili olmadığını öğrendik," diye çıkıştığında salon gerginleşmişti. Nemeroff, psikanalizin küçük yaşta istismara uğrayan hastaların beyinlerindeki izi hiçbir şekilde tersine çevirmeyeceğini iddia etmekteydi. Davet ettiğimiz katılımcıların çoğu bu noktada hemfikirdi. Erken cinsellik veya nevrozlar hakkındaki bulanık Freudcu fikirlerin hastalarımızın iyileşmesine yardımcı olup olmadığını artık merak etmiyorduk.

Bilim düşünce tarzımızı değiştirmişti. Günümüzde, hayatın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntılı deneyimlerin ve bakımdan asıl sorumlu olan kişi ile çocuk arasındaki bozulmuş bir etkileşimin beyinde kalıcı izler bırakabileceğine dair güçlü kanıtlara sahibiz. Ayrıca insan popülasyonları üzerine yapılan kapsamlı araştırmalardan, bu değişikliklerin depresyon ve kaygı gibi strese duyarlı bozuklukların gelişimine neden olabileceğini ve İBS gibi sindirim sisteminin ağrılı sendromlarında rol oynayabileceklerini de biliyoruz. Fakat anket verileri ve psikolojik kuramlar, etkilenen bireylere yardımcı olmak için yeterli değil. Hastalardaki bu erken programlamayı tersine çevirmeyi amaçlayan yeni tedaviler geliştirmek için, yaşadığımız en eski deneyimlerin çeşitli stres durum-

larındaki tepkimizin altında yatan, beynimizdeki nöral devreleri nasıl değiştirdiklerini bilmemiz gerekiyordu. Bu bilgi, sadece hayatın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntılarla ilgili olarak hayvan modellerinde yapılan temel araştırmalardan elde edilebilirdi.

1980'lerde psikiyatri ile ilgili araştırmacıların stresin insanlar üzerinde yaptığı etkilerin aynısını sıçan, fare ve maymun gibi hayvanlar üzerinde de yaptığını fark etmesi, bu konuda bir atılımın habercisiydi. Söz konusu hayvan çalışmalarının ilgi odağı, anne ve yavruları arasındaki etkileşimlerin rolü üzerineydi, çünkü sözlü ve duygusal istismar ya da evlilikte uyuşmazlık gibi insana özgü olan durumlarla karşılaştırıldığında, laboratuvarda bu tür etkileşimlerin modellenmesi daha kolaydır.

Örneğin kemirgenler de insanlar gibi farklı mizaçlara sahiptir: bazıları çekingen, bazıları ise daha sosyaldir; bazıları gözü kara maceracı iken, diğerleri yuvalarından pek ayrılmaz. Bazı anne sıçanlar kendi yavrularını yetiştirme konusunda başkalarından (genetik olarak kendilerine özdeş olan hayvanlardan bile) çok daha iyidir. Anaç bir sıçan, yavrularının üzerine çok düşer, onları şımartır. Sırtını kamburlaştırıp, bacaklarını her iki yana genişçe açarak alttaki yavruların emerken bir memeden diğerine geçebilmesine olanak tanır ve zamanının büyük bölümünü minik yavrularını yalayıp ve tımar ederek geçirir. Daha ihmalkâr bir anne sıçan ise yavruları meme emmek için mücadele ederken yan yatar ya da yavrularının üstünde uzanır. Bu, yavru sıçanların oynaşmalarına ve annelerini emerken arada bir meme değiştirmelerine (ikisi de yavrular için iyidir) engel olur.

1980'lerin sonunda başlayan ve çığır açan deneylerde, Montreal'deki McGill Üniversitesi'nden sinirbilimci Michael Meaney, anne sıçanlar ile yavruları arasındaki etkileşimin yavruların yaşamlarında nasıl rol oynadığını inceledi. Araştırma ekibi, genetik olarak özdeş olan anne sıçanları aldı ve yavruları daha bebekken onlara karşı davranışlarını videoya çekerek inceledi. Sonra yavruların büyümesine izin vererek anaç

davranışlar sergileyen annelerin yavruları ile stresli annelerin yetiştirdiği yavruları karşılaştırdı.

İyi bakım almış, yoğun ilgi görmüş yavrular büyüdüklerinde daha rahat, strese daha az tepki veren ve örneğin bolca alkol ya da kokain verildiğinde bunları abartılı şekilde tüketmek gibi bağımlılıkla ilgili davranışları daha az sergileyen yetişkinlere dönüşmüşlerdi. Ayrıca, diğer sıçanlarla daha çok sosyalleşiyorlardı, daha girişkenlerdi ve yeni yerler keşfetmek için daha fazla istekliydiler. Stresli, ihmalkâr annelerin yavruları ise sıçanlardaki kaygı, depresyon ve bağımlılıkla ilgili davranışların karşılığı olan özelliklere yatkınlık gösteren, yalnız bireyler hâline gelmişlerdi. Anne maymunlar ve bebekleri üzerinde yapılan araştırmalar da benzer sonuçlar vermiştir. Anneleri tutarsız, istikrarsız ve bazen de dışlayıcı olan makak yavruları, daha iyi bakılmış olan akranlarına göre, çekingen, teslimiyetçi, korkak, daha az sokulgan ve depresyona daha yatkındılar. Bu bulgular, çocukluk çağındaki deneyimlerimizin sağlığımızı nasıl etkileyebileceğini ve bağırsak ile beyin arasındaki diyaloğu anlamamızı sağlayacak olan köklü bir değişimin başlangıcıydı.

Başka bir hayvan araştırmasında, Emory Üniversitesi'nden sinir bilimciler Paul Plotsky ve Michael Meaney, anneleri mizaç olarak anaç veya ihmalkâr olan yavru sıçanları incelediler. Yavrular büyüdükten sonra onları birkaç dakika boyunca küçücük, sıkışık kafeslere koyarak strese soktular. Daha iyi bakılan sıçanların stres hormonu olan kortikosteron düzeyleri düşüktü (kortikosteron, insanlardaki stres hormonu olan kortizolün karşılığıdır). Bunun yanında, vücudun stres tepkisinin kontrolden çıkmasını engellemek amacıyla kanlarında ve beyinlerinde hormonal değişiklikler de oluşmaktaydı. Anneleri tarafından yalanmış ve kucaklanmış yavrularda, büyüme hormonu gibi genç beynin gelişimi için gerekli olan bazı hormonların salgılandığı ortaya çıktı.

Bu arada, annenin stres düzeyi ile yavrusunun sinir sisteminin hayatın ilerleyen dönemlerinde strese tepki verme şekli arasındaki yakın ilişkiyi

doğrulayan çok sayıda bilimsel kanıt toplanmıştır. Bir hayvanın annesini strese sokmak ve böylelikle yavrularını büyütmesine yönelik annelik davranışını etkilemek için tasarlanan çeşitli laboratuvar ortamlarında araştırmacılar, stres kaynaklı davranış değişikliklerinde strese neden olan etkenlerin, yavruların beyinlerinin stresli durumlara karşı daha duyarlı hâle gelmelerine ve yetişkinlerde daha fazla kaygı oluşmasına neden olduğunu saptamışlardır. İlk stres faktörü veya hayvanın türü ne olursa olsun, ortaya çıkan etki benzerdi. Anne üzerindeki stres ne kadar şiddetli olursa, yavrularına karşı davranışları o denli kötü olmakta, hatta bu durum anaç anneleri bile ihmalkâr annelere dönüştürebilmekteydi. Stresli anneler yavrularını itip kakmış, ayakları altında ezmiş, onları emzirmek için yeterince zaman ayırmamış, onları daha az yalamış ve kucaklamışlardı. Bazıları öylesine strese girmişlerdi ki yavrularını öldürüp, yedikleri bile görülmüştü!

Annedeki stresin yavruların davranışları üzerindeki kalıcı olumsuz etkilerini gözlemlemekten daha dikkat çekici olan şey, bu davranış değişikliklerinin altında yatan biyolojik mekanizmalara ilişkin edinilen bilgilerdi. Etkilenen farelerin beyinlerindeki değişikliklerin incelenmesi, birtakım çarpıcı yapısal ve moleküler değişikliklerin oluştuğunu ortaya koymuştur. Bu çalışmalara göre, beyindeki tüm devreler ve bağlantılar annenin davranışına bağlı olarak farklı gelişmekte ve bu bağlantılardaki bazı nörotransmitter sistemler değişime uğramaktaydı. İhmal edilen hayvanlarda stres molekülü CRF daha fazla üretilmekte ve GABA (gama aminobütrik asit) adlı nörotransmitter ile bunun reseptörlerini içeren sinyal devresi gibi stres tepkisini düzenleyen, daha az etkili sistemler de daha fazla oluşmaktaydı. Bu değişiklikler yüzünden, valium kadar güçlü bir kaygı giderici ilaç bile farelerin stresini azaltmada pek etkili değildi.

Büyük ölçüde, hayatın erken dönemlerinde olumsuz deneyimler yaşadığını bildiren hastalarla (çalışmalar sağlıklı insanların yüzde 40 ve bu İBS'lu hastaların yüzde 60 kadarının böyle bir geçmişi olduğunu

göstermektedir) yaptığım günlük etkileşimlerin bir sonucu olarak, son 20 yıldaki araştırmalarımı değişikliğe uğramış beyin-bağırsak etkileşimleri ile hayatın erken dönemlerinde yaşanan sıkıntılar arasındaki bağlantıyı daha iyi anlamak üzerine yoğunlaştırdım.

Hayatın Erken Dönemlerinde Yaşanan Stres ve Bağırsaklardaki Aşırı Duyarlılık

Anne bakımının yavru sıçanların beyinlerini nasıl programlayabildiği ile ilgili ilk çalışmaların yayınlanmasından kısa süre sonra, Kuzey Amerika'dan psikiyatristleri bir araya getiren American College of Neuropsychopharmacology [Amerikan Nöropsikofarmakoloji Koleji] tarafından düzenen bir konferansa davet edildim. Böylesi önemli bir toplantıya davet edilmemden dolayı onur duymuştum. Konferans sırasında, stres mekanizmaları üzerine bir mini sempozyuma katıldım ve Emory Üniversitesi'nde sinirbilimci olan Paul Plotsky ile orada tanıştım. Anne sıçanlardaki stres üzerine yaptığı çalışmaları ve bunun yavru sıçanların biyolojisini ve davranışlarını nasıl değiştirdiği konusundaki sunumunu dinlerken, tüm bu bulguların klinikte nasıl uygulanabileceğini ve daha da önemlisi kronik mide-bağırsak bozuklukları olan hastalarıma ne gibi yararlar sağlayabileceğini merak etmeye başlamıştım.

Konferansın hemen ardından, bu konularda işbirliği yapmanın olası yollarını araştırmak için [Emory Üniversitesi'nin bulunduğu] Atlanta'ya uçtum. Yağışlı ve sıcak bir Atlanta akşamıydı, Paul'le bir restoranda akşam yemeği boyunca ve sonrasında evinde içkilerimizi içerken yaptığı araştırmaların sadece stresle ilgili bağırsak rahatsızlıkları için değil, genel olarak zihin-beden bilimi açısından da ne anlama geldiğini saatlerce konuştuk. Ona hastalarımın bağırsak rahatsızlıklarından, ağrılarından ve diğer psikolojik belirtilerinden bahsettim. "O benim. Hepsi var bende,"

diye esprili bir karşılık verdi. Hastalarımın belirtilerinin beyin-bağırsak ekseninin çocukluk programlamasından kaynaklanıp kaynaklanmadığı konusundaki merakımı yüksek sesle dile getirdim. Ve bu teoriyi araştırmak üzere Paul'ün laboratuvarında biraz vakit geçirmeye karar verdim.

Bu deneyleri planladığımda aklımda Jennifer gibi İBS hastaları vardı. Çocuklukta yaşanan olumsuz deneyimlerin yetişkinlerde kaygı, panik atak ve depresyona yatkınlığa yol açtığını zaten biliyorduk. Ancak, İBS belirtilerini geçmişteki cinsel istismara bağlayan birkaç çalışma dışında hiç kimse, bu tür olayların mide-bağırsak ağrısına neden olup olmadığını ve tuvalet alışkanlıklarını değiştirip değiştirmediğini bilmiyordu. Bağırsaklarımızdaki mikroplarda oluşan değişikliklerin bu süreçlere etkisinin olup olmadığına dair de yine hiçbir fikrimiz yoktu.

Plotsky'nin önceki deneylerinde yaptığı gibi, anne sıçanları yaşamlarının ilk haftalarında günde 3 saat boyunca yavrularından ayırarak strese soktuğumuzda, yavru sıçanların daha sonra İBS'a benzer birçok belirti gösterdiklerini gözlemledik. İBS hastalarında, normal bağırsak faaliyeti bile karın ağrılarına, kramplara ve midenin gözle görülür şekilde şişmesine neden olabilir; bunların tamamı aşırı duyarlı ve aşırı tepki veren bağırsaklardan kaynaklanır. Hastaların çoğunda endişe düzeyleri de artmış olup, önemli bir kısmında da kaygı bozukluğu veya depresyon görülür. Yaptığımız deneylerde, daha kötü bir bakım sunulan yavru sıçanlar benzer özelliklerle karşımıza çıkmaktaydı. Hayvanlar daha tedirgin, bağırsakları daha duyarlıydı ve stresle karşılaştıklarında daha küçük topaklar hâlinde dışkılıyorlardı ki bu, sıçanlarda ishalin karşılığıdır. Önemli bir sunum ya da iş görüşmesinden önce acilen tuvalete gitmek zorunda kalanlar bu duyguyu bilirler ancak İBS hastaları —ve bizim sıçanlar— stresin yol açtığı bu tür belirtileri her zaman yaşarlar.

Yaşamın erken dönemlerinde stresin artırdığını bildiğimiz, beyindeki ana şalter olan CRF'nin kimyasal etkisini bloke eden kimyasal bir maddenin, bu sıçanlardaki tüm belirtileri, yani stresle ilişkili davra-

nışları, bağırsak aşırı duyarlılığını ve stresin neden olduğu ishali yok etmesi dikkat çekicidir. Bu tür ilaçların bir gün İBS ve diğer pek çok strese duyarlı hastalıkları tedavi edebilme olasılığı bulunmasına karşın, beyin-bağırsak ekseni içindeki CRF sinyal sistemini hedef alan güvenli ve etkili ilaçlar geliştirme çabaları şimdiye kadar başarısız olmuştur. Bizim laboratuvarımızdakiler de dâhil olmak üzere, bu çabayla ilgilenen birçok bilim insanı bu başarısızlığı anlamaya çalışıyor. Acaba insanlardaki hikâye ilk düşünüldüğünden daha mı karmaşık? Temel bilimlerle ilgilenen araştırmacılar kemirgen deneylerine dayanarak olası yeni ilaç tedavileri hakkında her zaman hızlı bir şekilde sonuca atlasa da biz insanların beyinleri sadece kemirgenlerin beyninden çok daha büyük olmakla kalmaz, aynı zamanda prefrontal korteks veya anterior insula gibi farelerde az gelişmiş hatta hiç bulunmayan sinirsel devreler ve bölgeler de içerir. Bu yüzden, insanlardaki tıbbî belirtileri daha iyi anlamak için hayvanlarda yapılan gözlemlerin insanlarla olan ilintisini belirlemek istiyorsak, hayatlarının erken dönemlerinde sıkıntılar yaşayan insanların beynine doğrudan bakmamız gerektiğine karar verdim.

Bu amaçla insan beynine doğrudan bakmak için beyin görüntüleme yöntemlerine başvurduk. Bu teknolojiyi kullanarak, 18 yaşından önce ihmal; sözlü, duygusal veya fiziksel taciz; anne babada ciddi bir hastalık veya ebeveynlerinden birinin ölümü; boşanma veya ciddi aile problemleri gibi sıkıntılar yaşamış 100 sağlıklı yetişkinin beyinlerini görüntüledik. Kaygı, depresyon veya bağırsak işlev bozukluğu belirtisi göstermeyen sağlıklı bireylerin beyin taramaları bile beyin yapılarında farklılıkların gözlenmesi ve yaklaşmakta olan bir tehlikenin veya vücudun algıladığı bir duyunun değerlendirildiği beyin ağlarındaki sinirsel aktivitede değişikliklerin olması beni çok şaşırtmıştı. Dikkat sistemi olarak adlandırılan bu sistemin olumlu ya da olumsuz sonuçları tahmin etmede önemli bir rol oynadığını ve bağırsak hissine dayalı karar verme sürecinin ayrılmaz bir parçası olduğunu hatırlayın. Bu bulgular birkaç açıdan dikkate

değerdi. İnsanlarda ilk defa, hayatımızın erken dönemindeki olumsuz deneyimler karşısında beynimizin kendisini yeniden yapılandırdığını ve bu yeniden yapılandırmanın ömür boyunca devam edebildiğini gösterdik. Bu değişiklikleri tamamen sağlıklı insanlarda gördüğümüz için, bunların mutlaka bir sağlık sorununa eşlik etmesi gerekmediğini de öğrendik. Bu tür bireyler daha kolay üzülmeye, kaygı duymaya ve daha fazla riskten kaçınmaya meyilli olsalar da Jennifer'ın yakındığı sindirim sistemi sorunlarıyla hiçbir zaman karşılaşmayabilirler. Bu beyin ağlarının değişime uğraması, İBS gibi strese duyarlı bozuklukların oluşturduğu geniş bir hastalık yelpazesinin ortaya çıkması açısından bizleri daha yüksek bir riskle karşı karşıya getiriyor olabilir mi? Yaptığımız araştırmalar, İBS hastalarının beyin ağlarında değişikliklere sahip olduklarını, bu değişikliklerin psikolojik strese karşı aşırı duyarlı olmalarında ve gıda alımı sonrasında mide-bağırsak kanalından gönderilen normal sinyal iletiminde önemli bir rol oynadığını göstermiştir.

Stres Etkileri Bir Nesilden Diğerine Nasıl Aktarılabilir?

Sedona konferansımızdaki konuşmacılardan biri, New York'taki Mount Sinai, Icahn Tıp Fakültesi'nde önde gelen sinirbilimcilerden biri olan Rachel Yehuda'ydı. Yaptığı araştırmalardan elde ettiği bulgulara göre, Nazi soykırımından kurtulan yetişkinlerin hiç travma yaşamadan büyüyen çocuklarında depresyon, kaygı ve post-travmatik stres sendromu gibi psikiyatrik bozuklukların oluşma riski daha fazlaydı. O günden bu yana, 11 Eylül'de Dünya Ticaret Merkezi'nden kurtarılanların ya da II. Dünya Savaşı sırasında Hollanda'da kıtlık çekenlerin soyundan gelen bireyler üzerinde yapılan araştırmalar gibi bir dizi çalışma yapılmış ve bunlarda da stres ve olumsuz deneyimlerin benzer tipte "kuşaklar ara-

sı aktarımları" görülmüştür. Bu tarifsiz acıları yaşayan anne babalar tarafından güvenli ve destekleyici bir ortamda yetiştirilen çocukların, yalnızca bu travmaları yaşayan bireylerde görülmesi beklenen davranış değişikliklerini gösterme riski nasıl oluyor da artıyordu?

Meaney'in sıçanlar üzerinde yaptığı çalışmalarda, strese giren, ihmalkâr anne sıçanların dişi yavruları anne olduklarında, kendi yavrularına karşı pek de iyi davranmamışlardı. Meaney'in çalışması, olumsuz etkinin birkaç nesil boyunca sürebildiğini ve annenin yaşadığı stresin ve bu stresin annenin yavrularına karşı gösterdiği davranışlar üzerindeki etkisinin bir şekilde yavrulara geçebildiğini gösterdi.

Asıl soru şuydu: Nasıl? Meaney ve McGill Üniversitesi'nden moleküler biyoloji uzmanı Moshe Szyf'ın bu gizemi çözmek için laboratuvarlarında senelerce titiz bir dedektif gibi çalışmaları gerekti, ancak nihayetinde elde ettikleri sonuçlar biyolojide devrim yarattı. Bu araştırmacılar anne sıçan ile yavru arasındaki (kambur durarak emzirme veya yalama gibi) çok özel etkileşimlerin, bir yenidoğanın genlerini kimyasal olarak değiştirebildiğini buldular. İhmal edilen sıçan yavrularının hücrelerinde, enzimler DNA'larına metil grupları adı verilen kimyasal etiketler takıyordu. Etiketler DNA üzerinde oturduğu için eski Yunancada "üzerinde" anlamına gelen "*epi*" öneki kullanılarak bu kalıtım şekline epigenetik adı verilmiştir. Bu, genetik geçiş gösteren klasik kalıtım şeklinden farklıdır, çünkü etiketlenmiş gen hâlâ aynı bilgiyi taşımakta ve aynı proteini yapmaktadır. Ancak etiketli olduğunda bunu yapması oldukça zorlaşır.

Altta yatan biyolojiye başka bir açıdan bakacak olursak: İnsan genomu, yani tüm genlerimizin toplamı, hayat kitabımızı oluşturuyorsa beyin hücresi, karaciğer hücresi ve kalp hücresinin her biri kitabın farklı bölümlerini okur. Epigenetik etiketler, bir beyin hücresine kitabın hangi bölümünü, bir karaciğer veya kalp hücresine de kitabın başka hangi bölümünü okuyacağını gösteren kitap ayıraçlarıdır.

Annenin yavruya yeterince iyi bir bakım sağlayamamış olması, bu kitap ayıraçlarında ve altı çizili yerlerde çok az değişiklik yapmıştır. Ancak etiketli genlerden bazıları beyin sinyallerini değiştirmiş, bu da yetişkin kız çocuklarını kendi anneleri gibi ilgisiz ve ihmalkâr yapmıştı. Sonuçta bu, kendi yavrularının genlerinin de etiketlemesine neden olmakta ve döngü böyle devam etmekteydi. Genlerimizin bu şekilde epigenetik olarak düzenlenmesinin sadece beynimizin nasıl gelişeceğini belirleyen hücreleri ve mekanizmaları değil, aynı zamanda üreme hücrelerimizi veya gametlerimizi, yani çocuklarımıza aktarılan genetik bilgiyi de etkilediğini biliyoruz. Epigenetiğin keşfi, stresle ilgili hastalıkların doğuştan mı geldiğine, yoksa yavruya verilen bakımla mı oluştuğuna dair süregelen uzun bir tartışmayı da sona erdirdi. Epigenetik, modern biyologların kalıtımla ilgili olarak inandıkları her şeyi alt üst etti.

Jennifer'ın annesinin ve annenannesinin de onun gibi depresyon, kaygı ve karın ağrısı yakınmalarından muzdarip olduğunu anımsayın. Çoğu doktor bunu söz konusu rahatsızlıklara ilişkin genlerin Jennifer'ın ailesinde "geçiş gösterdiğine" dair bir kanıt olarak görürdü. Ancak Washington eyaletindeki Seattle Üniversitesi'nden Rona Levy tarafından yaklaşık 12.000 ikiz kardeşte kalıtımın İBS belirtileri üzerindeki rolünü belirlemek için yapılan bir çalışmada, bu denli basit bir açıklamanın yanlış olabileceği sorgulandı. Beklenildiği üzere, genetik açıdan özdeş ikizlerde (tek yumurta ikizlerinde) her iki kardeşin de İBS belirtileri gösterme olasılığı, dizigotik (çift yumurta) ikizlere göre daha yüksekti. Bu bulgu, genlerin İBS gelişiminde önemli bir rol oynadığını doğrulamıştır. Bununla birlikte, Levy, anne babalarına İBS tanısı konmuş olmasının çocuklarda İBS oluşumu için İBS'li bir ikiz kardeşe sahip olmaktan daha güçlü bir belirleyici olduğunu da keşfetti. Bu, klinik tanının nesiller arası aktarımında *genlerden başka* mekanizmaların önemli bir rol oynadığı anlamına gelir. Bu konuya başka yorumlar getirmek de mümkündür (örneğin toplumsal öğrenmenin rolü), ancak İBS gibi strese duyarlı hastalıkların

aile öyküsünü açıklamakta epigenetik mekanizmaların da önemli bir rol oynaması akla yatkın bir açıklamadır.

Epigenetik, sonradan kazanılmış özelliklerin genetik olarak aktarılmadığı yönündeki dogmayı sorgulamanın yanı sıra psikiyatride de bir dogmayı altüst etti. Bir yüzyıl boyunca, psikiyatristler bilinçaltının, erken dönemde yaşanan travmalar, gizli arzular ve anne ile çocuk arasındaki çözülmemiş dinamikler ile ilgili gömülmüş duyguları içerdiğine inanmaktaydı. Çözümlenemeyen bu sorunlar, psikanalitik kurama göre yetişkinlerde psikolojik sorunların yanı sıra Jennifer gibi hastalarda İBS benzeri stresle ilişkili hastalıklara da neden olabilmekteydi.

Artık bu Freudcu düşüncelerin birçoğunun yanlış yönleri olduğunu biliyoruz. Bilim, annenin kötü bakım vermesi gibi hayatın erken dönemlerinde yaşanan olumsuzlukların beynimizdeki stres duyarlılığını artırdığını, bu programlamanın sonraki nesillere de aktarılabileceğini ve çeşitli beyin bozukluklarına yatkınlığa neden olduğunu kanıta dayalı bir şekilde desteklemektedir.

ÇOCUĞUNUZ STRESLİ BİR BEYİN-BAĞIRSAK EKSENİNE Mİ SAHİP?

İlkokul öğrencisi kızınız sürekli kaygılanıyorsa, artık delikanlı olan oğlunuz final sınavlarından dolayı aşırı strese giriyor ve kendisini sakinleştirmek için esrar içiyorsa, hiperaktivite belirtilerini önlemek amacıyla uyarıcı ilaç alıyorsa veya çocuğunuzda İBS belirtileri varsa tüm bunların sebebi sizin onlara çocukken yeterince iyi bakmamış olmanız mıdır? Rahat olun, bu soruların cevabı kesin bir HAYIR. Kadınlar yenidoğan bebeklerine emzirme, dokunma ve diğer bedensel temas biçimleriyle annelik yaparlar; bunlar, genç sıçanlarda sağlıklı beyin gelişiminde olumlu

etki gösteren yalamak ve tımar etmek gibi davranışların karşılığı olan davranışlardır.

Ne var ki insan beyni sıçan beyinlerinden çok daha karmaşıktır. Yaşama tutunmak için yoğun mücadele verirken aşırı strese giren bekâr bir anneye sahip olduğu hâlde büyük başarılar elde eden ve mutlu olan ya da hayatlarının başlangıcında yaşadıkları en zorlu sıkıntıları bile atlatan çok sayıda insan örneği mevcuttur. İnsanlarda, erken gelişim dönemindeki stresin olumsuz etkilerinden bizi koruyabilecek birçok faktör vardır. Bunlar genetik faktörlerden erken gelişme süresince ortaya çıkan tamponlayıcı etkilere kadar pek çok çeşitlilik gösterir. İşe gitmeyen babalar, dedeler, büyük kardeşler ve bakıcılar, çocukların bu tür sıkıntıların üstesinden gelmesine destek olan besleyici ve istikrarlı bir aile ortamı yaratmaya yardımcı olabilir. Dış etkilerin stres sistemini harekete geçirmesi için gerekli olan sürenin insanlarda 20 yıla kadar uzayabildiğini unutmayın.

Bu tür tamponlayıcı etkenler bulunmasa bile, insanlar olarak elimizin altında, erken dönem stres ve travmasının yol açtığı olumsuz programlamayı, sıçanların ve diğer hayvanların yapamayacağı şekilde kısmen tersine çevirmemize izin veren birçok araç var. Örneğin, bilişsel davranış terapisi, hipnoz ve meditasyon gibi çeşitli zihin temelli terapilerin durum ve bedensel algıları değerlendirme biçimimizi değiştirdiği gösterilmiştir. Bütün bu terapötik yöntemler sadece psikolojik tedaviler olmayıp, aynı zamanda korteksin beyindeki duygusal ve stres yaratan sinirsel devreler üzerindeki kontrolünü artırma becerisine de sahiptir. Bu tür tedavilerin öncelikle beynin prefrontal korteksini güçlendirerek dikkat, duygusal uyarılma ve algıların değerlendirmesi ile ilgili beyin ağlarının yapısını ve işlevini değiştirebildiğini biliyoruz.

Stres Altındaki Bağırsak Mikrobiyomu

Şimdiye dek anlattıklarımızın çoğu, yaşamın erken dönemlerindeki deneyimlerin beyin devrelerini programlamasına odaklanmıştı. Duyarlı kişilerde, yaşamın ilk yirmi yılında istikrarlı, besleyici ortamdaki bozulmanın yetişkinlikte beyin ve davranış gelişimini değiştirebileceğine şüphe yok. Bu değişiklikler, sinir sistemimizin dünyayla olan ilk olumsuz etkileşimimizi yansıtacak şekilde programlanması olarak düşünülebilir. Tehlikeli bir ortamda doğduğunuzda aşırı tepki veren bir stres sisteminin bazı avantajlar sağlayabileceğini de aklımızdan çıkarmamalıyız. Ancak evrim tarafından istenmeyen bir "yan etki" olarak yaşam boyunca İBS belirtilerine sahip olup, sıkıntılar yaşamanın ne gibi bir faydası olabilir? Bağırsaklarımızda yaşayan trilyonlarca mikrop ile olan etkileşimlerimiz için bu şekilde programlanmış bir beyin-bağırsak ekseninin yarattığı sonuçlar nelerdir?

Yaşamın erken dönemlerindeki sıkıntılı deneyimler, bağırsak ile beyin arasındaki konuşmada oluşan değişiklikler ve bağırsak mikrobiyomunun bu etkileşimdeki rolü arasındaki ilişkiyi anlamak konusunda muazzam bir gelişme kaydettik. Erken dönemlerde yaşanan stresin sadece beyni ve bağırsakları değil, aynı zamanda bağırsak mikrobiyomunu da derinden etkilediği giderek netleşmekte.

Çalışmalar, genç rhesus maymunlarının annelerini ilk kez terk ettiklerinde, tıpkı birçok gencin üniversiteye gitmek üzere evden ayrıldıklarında olduğu gibi, ayrılma kaygısı yaşadıklarını ve ishal olduklarını göstermekte. İshalin oluşma nedeni, stresin bağırsakların daha güçlü bir şekilde kasılmasına ve alınan yiyecekleri sindirim kanalı boyunca daha hızlı itmesine yol açmasıdır. Buna ek olarak, stres, çeşitli sindirim sıvılarının bağırsaklara salınmasını da artırır. Bağırsak işlevinde strese bağlı oluşan değişiklikler, bağırsak mikroplarının yaşam koşulları üzerinde çarpıcı etkilere sahiptir. Buna tepki olarak, dışkıdaki bakteri

sayısı önemli ölçüde düşer ve koruyucu bir bakteri türü olan laktobasiller, miktarı en çok azalanlar arasında yer alır. Shigella veya *E. coli* gibi patojen mikroplar ise teşvik edilir, bu da bağırsak enfeksiyonlarına kapı açar. Stres hormonu norepinefrin de bu tür işgalcileri daha saldırgan ve daha ısrarcı kılar. Buna karşın, maymun deneylerinde stresin etkilerinin geçici olduğu bulunmuştur. İlk haftanın sonunda, genç maymunlar yeni keşfettikleri bağımsızlıklarına uyum sağladıklarında, bağırsaktaki laktobasillerin sayıları normale dönmüştü. Bağırsak mikrobiyotası üzerindeki etki geçici olduğu için bu stresin bir önemi var mı? Bu geçici mikrobiyal değişikliklerin beynimiz üzerinde herhangi bir etkisi olur mu?

Ontario, Hamilton'daki McMaster Üniversitesi'nde Bercik ve ekibinin yürüttüğü yakın tarihli bir çalışmada, araştırmacılar, bizim aynı hayvan modelinde yaptığımız çalışma sonucunda annenin yetersiz ve kötü bakım sunmasının bağırsakların strese karşı verdiği yanıtın artmasına neden olduğuna ve bunun da beynin stres devrelerindeki değişmelerle uyumlu olduğuna ilişkin elde ettiğimiz bulguları doğrulamıştır. Ancak, annelerinden yetersiz miktar ve kalitede bakım almış olan hayvanlarda kaygı ve depresyon gibi başka değişikliklerin de oluştuğunu unutmayın. Bercik'in araştırma grubu, bağırsak mikrobiyotasının bu davranış değişikliklerinin oluşumundaki özel rolünü ilk kez tanımladı. Bağırsak mikrobiyotasında ve bunların metabolitlerinde oluşan değişikliklere bağlı olarak görülen şey sadece yetersiz ve kötü annelik davranışının bu "psikolojik" sonuçlarıydı, buna karşın bağırsaktaki tepkisellik değişiklikleri hayvanlarda strese karşı gelişen tepkideki artış ile ilişkiliydi. Bu önemli bulgular insanlardaki araştırmalarda da doğrulanabilseydi sadece bağırsak mikrobiyotasının stresle ilgili psikiyatrik bozukluklardaki rolünün tam olarak kavramamızı değil, aynı zamanda Jennifer ve strese duyarlı bozuklukları bulunan ve erken yaşlarda olumsuzluklar yaşamış olan diğer hastaların tedavisine de yararı olacaktı. Bağırsak mikrobiyotasını beslenme tarzındaki değişikliklerle, pre ve probiyotiklerle değ-

şime uğratarak, farklılaşmış bağırsak mikroplarının beyin üzerindeki etkilerini tersine çevirmek bütünleyici tedavi planında önemli bir yere sahip olabilirdi.

Anne Karnında Stres

Hamilelikte yaşadığınız stres düzeylerinin bebeğinizin geleceğini tehlikeye atabileceği uzun süredir bilinmektedir. Aşırı stresli annelerin bebekleri daha yavaş gelişir, doğum kiloları daha azdır ve enfeksiyonlara karşı daha savunmasızdırlar. Bununla birlikte, yakın zamana kadar annedeki stresin yavruların davranışına ve beyin gelişimine olası zararlı etkileri ile ilgili çok az şey biliniyordu.

Bulunan kanıtlar, bu stres etkilerinin bir kısmını mikrobiyal yoldaşlarımızdaki değişikliklere bağlamıştır. İlk olarak, maymun deneyleri annedeki stresin bağırsak mikrobiyotamızı değiştirdiğini gösterdi. Wisconsin Madison Üniversitesi'nden nörobiyolog Chris Coe, altı hafta boyunca hamile rhesus maymunlarını her gün 10 dakika boyunca açıp kapattığı rahatsız edici sese maruz bıraktı. Büyük bir şehirde trafiğin, aşırı gürültünün ya da doğumdan birkaç gün öncesine dek çalışmak zorunda kalmanın insanları strese sokması gibi bu alarm sesi de anne maymunları strese sokar. Şaşırtıcı bir şekilde, stres altındaki anne maymunların yavrularında strese sokulmadan rahat bırakılan anne maymunların yavrularına göre çok daha az sayıda iyi huylu bağırsak bakterisi (laktobasiller ve bifidobakteriler) vardı.

Doğmamış bebeğin bağırsaklarında hiç mikrop bulunmadığı için, anne stresinin yeni doğanın bağırsak mikrobiyotasını nasıl değiştirebildiği ilk başlarda net değildi ama şimdi stresin annenin vajinal mikrobiyotasını değiştirebildiğini biliyoruz, bu da yenidoğanın bağırsaklarındaki mikropları önemli ölçüde etkiler. Pennsylvania Üniversitesi'nden

nörobilimci Tracy Bale ve ekibi, hamile fareleri kalıcı tilki kokusu gibi çeşitli rahatsız edici durumlara maruz bırakarak strese soktu. Bale'in araştırmaları, doğum öncesi stres paradigmasının, erkek köpeklerin duygu ve stresi düzenleyen beyin ağlarındaki sinir gelişiminde büyük değişikliklere yol açtığını daha önce göstermişti.

Stresin bir hayvanın *bağırsak* mikrobiyotası üzerindeki etkileri hakkında önceden bildiklerimize ek olarak, araştırmacılar stresli annelerin *vajinal* mikrobiyomunda büyük değişiklikler, özellikle laktobasillerde önemli bir azalma saptadılar. Vajinal laktobasillerdeki stresin neden olduğu bu azalmanın vajina asiditesini değiştirebildiği ve kadınları vajinal enfeksiyonlara yatkın hâle getirebildiği uzun zamandır bilinmektedir. Fakat nasıl oluyor da stresin vajinal mikrobiyom üzerindeki bu etkileri, yavru hayvanın beyin gelişimi ve davranışları için bu denli önem kazanıyor?

Annenin vajinal mikropları bebeğin bağırsak mikrobiyotasına ilk olarak yerleştiği için, bu fareler, stresli anne maymunlarda olduğu gibi, bağırsaklarında daha az sayıda laktobasil bulunan yavrular doğurmuştu. Stresin bu etkisi, yavrudaki hem bağırsak mikrobiyomunun, hem de beyin devrelerinin karmaşık yapılarının ömür boyu sürecek şekilde programlandığı kritik bir anda ortaya çıktığı için özellikle endişe vericidir.

Ancak anne farenin stresi sadece yavrularının bağırsak mikroplarını etkilemekle kalmamıştı, beyinlerine de etki etmişti! Bale'in ekibi, yenidoğan farelerin mikrobiyotaları tarafından üretilen moleküllerin karışımını inceledi. Hayvanlara beyinlerinin hızla tükettiği enerjiyi veren moleküllerde değişiklikler olduğunu ve hızlı gelişen beyinlerin büyümesine ve belirli beyin bölgeleri arasında yeni bağlantıların kurulmasına yardım eden amino asitlerin de yetersiz üretildiğini saptadılar.

Bu laboratuvar çalışmalarının bugün hamileler ve anne olan kadınlar için anlamı nedir? Endişe, depresyon, şizofreni ve otizm gibi yetişkinlerde görülen birçok beyin rahatsızlığı ile muhtemelen İBS, günümüzde sinirsel gelişim bozuklukları olarak kabul edilir, yani temel beyin de-

ğişiklikleri yaşamın çok erken döneminde, hatta birçoğu da anne karnında başlamaktadır. Bildiğimiz gibi, stres, bu sinir gelişiminde oluşan değişiklikleri etkileyen önemli bir faktördür ve erken dönemde yaşanan olumsuzlukların beyin-bağırsak eksenini etkileyebildiği en az iki ana yol vardır: Biri strese tepki veren sistemin ve beyin-bağırsak ekseninin epigenetik olarak değiştirilmesidir, diğeri ise bağırsak mikrobiyotasında ve bunların oluşturduğu ürünlerde beyni daha fazla etkileyebilecek stres kaynaklı değişiklikler yoluyla gerçekleşir. Bu demektir ki bu yıkıcı hastalıkların gidişatında büyük ve uzun süreli bir etki yaratmak istiyorsak hayatın çok erken döneminde müdahale etmeye başlamamız gerekir. Yetişkin bir hasta tam oturmuş bir sendrom ile kliniğe geldiğinde, tedavilerin çoğu belirtilere yönelik ve geçici olacak, uzun süren tedavi başarısı elde etmek ise çok daha güçleşecektir. Ancak Jennifer örneğinde göreceğimiz gibi, yeni bilim anlayışı yetişkin hastalar için de daha etkili tedavi seçeneklerini ortaya çıkarmaktadır.

Sağlıklı Bir Başlangıçta Mikropların Rolü

Bilimsel araştırma kariyerime başlamadan yıllar önce, bugün bile mikrobik yoldaşlarımızla ilgili düşüncelerimi etkileyen şaşırtıcı bir olaya tanık oldum. Üniversitede kış tatilindeyken, Brezilya ile Venezuela arasındaki yağmur ormanlarının derinlerinde, Orinoco Nehri'nin yukarı kısımlarında yaşayan Yanomami halkını filme çekmek için bir belgesel film yapımcısına katılma şansı yakaladım. Ay ışığının aydınlattığı bir gecede, bizi konuk eden Yanomami ailesinin yanında, bir hamakta uzanıyorken, ormandan gelen envai çeşit sesi dinliyordum. Bir türlü uyku tutmuyordu. Kalktım, yakınlarda bir ses duydum ve çevredeki ormana doğru birkaç adım yürüdüm. Burada yalnız başına 15 yaşında bir yerli kadın gördüm, tam bir sessizlik içinde, büyük bir muz yaprağı üzerine

çömelmiş, doğum yapıyordu. Bebek doğduktan sonra, göbek kordonunu keskin bir nesneyle kopardı.

İşte karşımda herhangi bir yardım ya da tıbbi müdahale olmaksızın doğal olarak dünyaya gelen bir bebek durmaktaydı ve köyde hiç kimse bu olayı fark etmemiş gibiydi. Bu doğum koşulları, tıbbı eğitimim sırasında gördüğüm modern hastane ortamındaki doğumlardan çok ama çok uzaktı: Steril bir doğumhane veya mikropların "temizlenmesi" için annenin vajinasına antiseptikler uygulayan bir kadın doğum uzmanı yoktu. Bunun yerine en genç Yanomami, sadece annesinin vajinal mikrobiyomuna değil, aynı zamanda (yıkanıp temizlenmemiş) ellerinde, muz yaprağında ve toprakta bulunan tüm mikroplara maruz kalmıştı. Yine de sonraki haftalarda hem annesi, hem de babası tarafından kucaklanan bebeğin sağlığı mükemmel görünüyordu.

Batı dünyasında doğum çok farklı oluyor elbette ve kendi uygulamalarımızın kökleri derinlere uzanmakta. Yirminci yüzyılın başında Fransız çocuk hekimi Henry Tissier, bebeklerin anne rahminde steril bir ortamda geliştiğini ve mikroorganizmalarla ilk temasımızın doğum sırasında vajinal mikrobiyotayla karşılaştığımızda gerçekleştiğini ileri sürmüştü. Bu görüş, 100 yıldan fazla bir süredir tartışmasız kabul edilmektedir ancak bugün bu konuda şüphe etmemiz için geçerli sebepler var.

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, sağlıklı gebeliklerde dahi, göbek kordon kanı, amniyotik sıvı, mekonyum (bebeğin ilk kakası) ve plasentada anneye ait, çoğu yararlı olan bağırsak bakterileri saptanmıştır. Doğum zamanı yaklaştıkça vajinal mikrobiyota büyük değişiklik gösterir. Mikrop türlerinin çeşitliliği azalır ve normal olarak ince bağırsakta bulunan bir laktobasil türü daha yaygın hâle gelir. Doğal yolla dünyaya gelen bir bebek (bu laktobasil türlerinin de bulunduğu) annenin vajinal mikrobiyotasına maruz kalır ve böylece bebeğin bağırsaklarını kolonize edecek önemli mikrop kaynakları sağlanmış olur. Bu şekilde, annenizdeki belirli vajinal mikrop kalıbı, sizin bağırsak mikropları kalıbınızın

temelini oluşturur ve yaşamınızın geri kalanında da bu böyle devam eder. Annenin mikropları yeni doğan bebeklere anne sütündeki süt şekerlerini ve özel karbonhidratları sindirebilme yeteneği kazandıran metabolik aygıtın önemli bir parçasını da sağlamış olur.

Vajinal mikroplar yenidoğanların bağırsak kanalına sağlıklı bir başlangıç sağladığı için, bilim insanları şimdi de sezaryenin yenidoğanın beyin sağlığını gelecekte tehlikeye atıp atmayacağını araştırıyor. Brezilya ve İtalya gibi bazı ülkelerde, sezaryenle doğum oranının normal vajinal doğum oranını geçmesi ilginçtir. Ancak sezaryenle doğumların artmasından ötürü, vajinal olarak değiştirilen bağırsak mikrobiyomunun beyin gelişimini programlamasının "bypass" edilmesinin uzun vadeli sonuçlarına dair hiçbir ipucuna sahip değiliz. Henüz sadece sezaryenle doğan bebeklerin bağırsaklarının annenin vajinal mikropları ile değil, annenin cildinden, ebelerden, doktorlardan, hemşirelerden ve doğumhanedeki diğer yenidoğanlardan gelen mikroplar tarafından kolonize olduğunu ve bu bebeklerin bağırsaklarına bifidobakteriler gibi önemli ve faydalı bakterilerin yerleşmesinin vajinal yoldan doğan bebeklerin bağırsaklarına göre daha uzun sürdüğünü biliyoruz. Tehlikeli bağırsak mikroplarından biri olan *Clostridium difficile*'in sezaryenle doğan bebeklerin bağırsaklarına yerleşip aşırı çoğalması olasılığının daha yüksek olduğunu ve yine sezaryenle doğmuş olan bebeklerin ileri yaşlarda obez olma ihtimalinin daha fazla olduğunu biliyoruz. Bilim insanları, sezaryenle doğumun bebeği beyin-bağırsak değişikliklerine ve ciddi beyin bozukluklarına karşı daha hassas hâle getirmesinden şüphelenmekteler ve bunu kesin olarak öğrenmek için çeşitli araştırmalara devam etmekteler. Son olarak, M. Blazer'in grubunun fareler üzerinde yaptığı önemli bir araştırma sayesinde, yaşamın erken dönemlerinde alınan düşük dozda antibiyotiklerin bağırsak mikrobiyotasında neden olduğu geçici bozuklukların yüksek yağlı beslenmenin zararlı sonuçlarıyla birlikte, yetişkinlikte obeziteye yatkınlık gibi uzun dönemli etkileri olabileceğini öğrenmiş bulunuyoruz.

Hayatta Kalmak için Uyum Sağlamak

Türlerin hayatta kalması evrimin dogmalarından biridir ve doğa her türü hayatta kalmak üzere programlamıştır. Biz ve hayvan atalarımız işte bu şekilde milyonlarca yıldır hayatta kaldık. Bu bölümde, erken dönemlerde yaşanan stresin hayvanların ve insanların beynini ve davranışını etkileyebilecek çeşitli mekanizmaları açıklıyor, stresli ortamların ve stresli annelerin bebeğin beynindeki uzun soluklu değişiklikleri nasıl etkilediğine ilişkin giderek artan bilgilere odaklanıyorum. Bu değişiklikler farklı biyolojik yolları ve mekanizmaları kullanarak, tehlikeli bir dünyaya yönelik stres tepki sistemini programlar. Anne yavrusuyla etkileşim kurarak, bebeğin beyninde bulunan algısal belirginlik (dikkat) sistemini bebek büyüdüğünde bağırsak duygularının kötü sonuçların gerçekleşeği yönünde önyargıya sahip olacak şekilde değiştirir. Anne vajinasındaki mikropları değiştirerek bebeğin bağırsak mikrobiyomunu da değişikliğe uğratır. Stres tepki genlerini metil grupları olarak adlandırılan kimyasallarla etiketleyerek, nesiller boyunca devam edebilecek epigenetik değişiklikler yapar.

Evrim neden bizi sağlıksız ve mutsuz kılan bir sistem geliştirsin? Doğa, bilgeliğinin ışığı altında tek bir noktaya doğru çeşitli stratejiler geliştirmişse ve bu stratejiler biz de dâhil birçok türde görülebiliyorsa bunun iyi bir nedeni olmalıdır.

Bilim tek bir yöne işaret etmekte. Anne tehlike algıladığında, bu stratejiler bebeği, daha belirgin bir savaş ya da kaç tepkisi göstermeye, daha dikkatli ve daha az saldırgan olmaya ve daha az dışadönük davranışlar sergilemeye yönlendirir. Farkında olmasa bile, anne bebeğini tehlikeli olarak algıladığı bir dünya için hazırlamaktadır.

Çok eski zamanlarda atalarımızın yaptığı gibi, bu sistem bize saldıran aslanlardan kaçmamız veya düşmanımızı bir yumrukta haklamamız gerektiğinde bize yardımcı olabilir. Bu hipotezi kanıtlayacak hiçbir bilimsel

veri bulunmasa da ya savaş ya da kaç prensibi, günümüzde savaş, açlık ve doğal felaketlerle karşı karşıya kalan veya suç oranı yüksek mahallelerde büyüyen milyonlarca insanı daha metanetli, yaşadıkları zorlu koşullara daha iyi uyum sağlar hâle getirebilir.

Buna karşın, nispeten güvenli, sanayileşmiş toplumlarda yaşayan bizler bu eski ve doğuştan gelen biyolojik programlar için oldukça yüksek bir bedel ödüyoruz. Daha önce de anlattığımız gibi, vücudumuzda dolaşan sürekli artmış stres hormonlarının eşlik ettiği aşırı aktif bir savaş ya da kaç sistemi, kaygı bozukluğu, panik atak ve depresyon gibi ciddi zihinsel hastalıklara neden olabilir. Ayrıca obezite, metabolik sendrom, kalp krizi ve felç (inme) gibi strese duyarlı bir dizi fiziksel bozukluğa da yol açabilir. Son olarak, bu programlama ile ilişkili olan beyin-bağırsak ekseninin aşırı duyarlılığı, irritabl bağırsak sendromu ve kronik karın ağrısı gibi kronik bağırsak rahatsızlıklarına neden olabilir.

Hamile bir kadının işe gidip gelirken yaşadığı trafik çilesini, yetiştirmesi gereken projenin teslim tarihini ve parasal endişelerini kafasına takıp takmaması gerektiğini ya da doğuma az bir süre kalana dek çalışmaya devam edip etmeyeceğini bilemeyiz. Ayrıca doğumdan önce ve doğum sırasında antibiyotik kullanımı veya sezaryenle doğum gibi vajinal mikrobiyomda değişikliğe neden olan uygulamaların ya da annenin beslenme ve stres durumunun çocuğun sağlığını tehlikeye atıp atmadığını da henüz bilmiyoruz. Ayrıca bebeklerimize hayatlarının erken dönemlerinde yaşattığımız büyük değişikliklerin, son otuz yıldır otizm, obezite ve diğer hastalıklarda görülen akıl almaz artışı açıklayıp açıklamadığını da bilmiyoruz. Bununla birlikte, hamilelik sırasında bazı stres türleriyle karşılaşmanın ve çocuklarımız büyürken ailede yaşanan sıkıntıların beyin gelişimi için zararlı olduğu ve beyin-bağırsak-mikrobiyom ekseninin yapısını kalıcı olarak değiştirme riski taşıdığı açıktır. Önlenebilir stres, vajinal olmayan doğum, doğum öncesi ve sonrası dönemde gereksiz antibiyotik kullanımı ve sağlıksız beslenme alışkanlıkları yoluyla bebeğin

bağırsak mikrobiyomunun normal şekilde programlamasına yapılan herhangi bir müdahalenin, beyin-bağırsak bozukluklarının temelini oluşturabildiğine güçlü bir şekilde inanmaktayım. Çocuğun beyin-bağırsak ekseninde oluşan bu değişiklikler, hayatın ileri dönemlerine, düzeltilmeleri için artık çok geç kalınabilecek aşamaya dek fark edilmeyebilir. Bu bağlantıların farkında olmak ve temel biyolojik mekanizmaları anlamak, bu konuda atılacak ilk adımdır. Bu istenmeyen durumun oluşumunda rol oynayan sağlıksız etmenleri en aza indirgemek için strateji uygulamak ise genellikle daha zordur. Bununla birlikte, sağlıklı bir diyet yapmaya, hamilelik süresince stres azaltıcı basit tekniklerine başvurmaya ve gereksiz antibiyotik kullanımından kaçınmaya çalışmak, annelerin çoğunun düşünebileceği ve uygulayabileceği seçeneklerdir.

Beyin-Bağırsak Bozukluklarında Uygulanan Yeni Tedavi Yöntemleri

Fetusun anne rahminde olduğu andan itibaren annesinin yaşadığı stres düzeyinin annenin stres, bağırsak hastalıkları, kaygı bozuklukları ve depresyona karşı duyarlılığını etkileyebildiğini artık öğrenmiş bulunmaktayız. Bu erken hayat programlaması annenin davranışlarıyla sınırlı değildir. Bir çocuğun genel sağlığı için büyük bir tehdit oluşturan herhangi bir olayın, aynı koşullara karşı duyarlılığı etkileyebileceğini de biliyoruz.

Bu bulguların tümü, Jennifer'ın sağlık sorunlarının köklerini anlamamıza yardımcı olabilir. Annesinin rahmindeyken anneannesine meme kanseri teşhisi konduğunu ve bunun hamile annesinde büyük üzüntü ve endişe uyandırdığını hatırlayın. Çocukluğunda Jennifer güvenli ve koruyucu bir aile ortamına gereksiniyorken, anne babası tatsız kavgalar ediyordu, sekiz yaşına geldiğinde de boşandılar. İBS'lu hastaların yaklaşık yüzde 60'ı hayatlarının erken döneminde ağır bir stres yaşadıklarını

bildirirler, Jennifer da bundan payını fazlasıyla almıştı. Bu stres nedeniyle bir yetişkin olarak kaygı, depresyon ve sindirim sistemi belirtilerinin görülme olasılığı büyük oranda artmış olabilir. Hem annesinin, hem de anneannesinin Jennifer gibi strese duyarlı sendromlardan muzdarip olması, Jeniffer'ın da muhtemelen genetik veya epigenetik mekanizmalar ya da her ikisi aracılığıyla bu belirtilerin oluşumuna yatkınlığını artırmıştır.

Bugünlerde, kaygı ya da İBS gibi, Jennifer'inkilere benzer kronik stresle ilgili belirtileri olan bir hastayla karşılaştığım zaman bu bölümde ele aldığımız beyin-bağırsak etkileşimi bilimine göre önerilerde bulunuyorum. "Küçük bir çocukken yaşadıklarınız bu belirtilerin oluşmasında neredeyse kesinlikle rol oynuyor; hem bağırsak belirtilerinizin, hem de endişe ve depresyonunuzun buna bağlı olması mümkün," diyorum. Hastaların yakındıkları belirtilerin biyolojik kökenlerini anlamalarını sağlamak istiyorum, diğer doktorların söyledikleri gibi sorunun yalnızca "kafalarının içinde" olmadığını bilmeleri gerek. "Madem tüm bu bağlantılar yaşamımın ilk yıllarında kurulmuş ve aile geçmişim de bu belirtilerin ortaya çıkma olasılığını daha da artırıyor, o zaman tüm bunlar, hayatımın geri kalanında bu acıyla yaşamak zorunda olduğum anlamına mı geliyor?" diye sıkıntıyla sormuştu Jennifer. Ona kötü haber olarak beyin-bağırsak ekseninin hayat boyu sürecek şekilde programlanmış olduğunu, iyi haber olarak ise insanların beyinlerinde prefrontal korteks adı verilen çok özel bir bölüm bulunduğunu ve bu bölgenin olumsuz etkilenmiş beyin devrelerinin işlevini geçersiz kılabildiğini ve yeni davranışları öğrenebildiğini anlattım.

Varolan bir bilgisayar programına, programdaki aksaklıkları ve kusurları geçersiz kılabilecek yeni bir kod (yama) eklenmesi gibi, bu yeni davranışları öğrenmemize yardımcı olan çeşitli terapi yöntemleri vardır. Kısa süreli bilişsel davranış terapisi, hipnoz ve farkındalığa dayalı stres azaltma gibi bir başka zihin-beden tedavisi bunlardan bazılarıdır. Bu yöntemler, yalnızca irritabl bağırsak sendromu gibi beyin-bağırsak belir-

tilerini hafifletmekle kalmaz aynı zamanda depresyon ve kaygı ile ilişkili semptomların tedavisinde de yardımcı olurlar. Son araştırmalardan bu konuda başka iyi haberler de gelmeye devam ediyor. Tüm bu yaklaşımlar aslında beynimizdeki sinir bağlantılarını değiştirerek prefrontal korteksin aşırı aktif duygusal beyin ağını kontrol etmesine yardımcı olurlar. Bunlar ayrıca beyindeki algısal belirleme (dikkat) sistemini de sıfırlamaya yardımcı olabilirler, böylece potansiyel olarak tehdit edici durumları değerlendirme şeklimiz olumlu yönde değişebilir. Bu zihin temelli yaklaşımlar, çoğunlukla kötülenen psikotropik ilaçlardan, özellikle de yaşamın erken dönemlerinde stres uygulanan fare modellerinde yararlı etkileri gösterilmiş çeşitli antidepresanlardan bazen destek alırlar. Benim uyguladığım ilk tedavi planı hemen her zaman tedavinin ilk aşamasında limbik sistemindeki yangını söndürmede yardımcı olacak çok düşük dozda Elavil veya benzeri trisiklik antidepresanları içerir. Bu ilaçlar, karın ağrısını olabildiğince en az yan etkiyle ve ruh hâlinde ya da zihinsel durum üzerinde herhangi bir olumsuzluk yaratmadan azaltabilir. Hasta için uygunsa, SSRI'lar gibi modern antidepresanlar tam doz verilerek kaygı ve depresyon hafifletilebilir ve ruhsal durum dengelenebilir. Bu ilaçlar, hastaların yaklaşık yüzde 30'unda önemli yararlar sağlamakta, diğer farmakolojik olmayan tedavilerle birleştirildiğinde başarı oranı daha da artmaktadır.

Bağırsak mikrobiyotasının beyin-bağırsak etkileşimlerindeki değişiklikler üzerindeki rolü ile ilgili edindiğimiz yeni bilgilere dayanarak, Jennifer'a probiyotik alımını artırmasını da söyledim. Fermente gıdalar, yoğurt veya probiyotik kapsüller yoluyla verilen laktobasiller ve bifidobakteriler gibi yararlı mikroplar, bağırsaklardaki mikrobik ekosistemin çeşitliliğini artırabilir. Fermente gıdalarda bulunan doğal probiyotiklere ek olarak, klinik araştırmalarda faydalı olduğu kanıtlanmış bazı probiyotikleri de denemesini önerdim.

Nihayetinde, Jennifer, kendisine önerdiğim bütünleyici tedavi yaklaşımını kabul etti; bu tedaviler içinde kendini rahatlatma ve kendi kendine

hipnoz gibi kısa süreli bilişsel davranış terapisi seansları da yer almaktaydı. Fermente gıdalar ve destekleyici probiyotikler açısından zengin bir diyete başladı ve uzun süreli Celexa tedavisine ek olarak düşük dozda antidepresan Elavil almaya da başladı. İyileşmesi için muhtemelen hem ilaçlara, hem de farmakolojik olmayan tedavilere ihtiyaç duyacağını özellikle belirttim ama tedavi planına uyduğu takdirde bir yıl içinde ilaçları kesebileceğimizi de anlattım.

Jennifer'ın belirtileri tamamen kaybolmadı. Fakat birkaç ay sonra kliniğe kontrol için geldiğinde, yaşam kalitesinin ve genel olarak esenliğinin yüzde 50'lik bir iyileşme gösterdiğini, karın ağrılarının seyrekleştiğini, uzun süredir tuvalet alışkanlıklarının tam olarak normale döndüğünü ve artık çok daha az endişelendiğini anlattı. Muayenehanemi terk etmeden önce elimi sıktı ve gözlerinde yaşlarla şunları söyledi: "Keşke birileri bana bu bağlantıları daha önceden açıklasaydı, özellikle de hayatımın ilk yıllarında yaşadığım sıkıntıların bende endişe, depresyon ve İBS oluşmasına katkıda bulunduğunu." Ne yazık ki bu sözleri bana söyleyen tek hastam Jennifer değildi.

Bir bakıma, Jennifer gibi insanların beyinleri, bağırsakları ve hatta bağırsak mikropları tehlikelere karşı birden çok yolla programlanarak çocukluklarında yaşadıkları stresli dünyaya mükemmel şekilde uyum sağlamışlardır. Bunu daha çok sayıda doktor biliyor olsaydı İBS ve diğer stresle ilgili rahatsızlıklara sahip olan hastaları düş kırıklığına uğratıp ket vuracakları yerde yardımcı olabilirlerdi. Ve yine eğer daha fazla sayıda hasta bunu bilseydi daha hızlı yardım bulur ve daha huzurlu olurlardı.

Ancak yaşamımızın erken dönemlerindeki programlanma hepimizi etkiler. Annelerimiz içgüdüsel ve biyolojik olarak, daha anne karnındayken bizleri hayatta kalmamız için programlamaya başlar. Daha sonra ailelerimiz bizim karmaşık bir dünyada yolumuzu bulabilmemiz için ellerinden geleni yapar. Bütün bunlar temel duygusal yapımızda kalıcı izler bırakırlar ve sorunların üstesinden gelme biçimimizi, kararlarımızı

ve muhtemelen kişiliğimizi de etkilerler. Bu doğal programlamanın nasıl çalıştığını kavrayarak ve kötü niyetli bir yazılıma nasıl yama yapılacağını öğrenerek, vücudumuzun artık işimize yaramayan aşırı tepkiler vermesini önleyebiliriz.

6

YENİ BİR DUYGULANIM ANLAYIŞI

İnsanlığın ilk günlerinden beri, duygular düşüncelerimizi renklendirir ve kararlarımızı etkiler. Tehlike belirdiğinde, duygular dövüşmenize veya kaçmanıza yardımcı olur; bir eş bulmanıza yardımcı olan güdüleri harekete geçirir ve çocuklarınızla bağ kurmanızı sağlar. Duygularınız zevklerinizin oluşumunda rol oynar, sağlığınızı etkiler, en nefret ettiğiniz şeyleri belirler ve tutkularınızı alevlendirir. Hissettiğimiz duygular bizi insan yapan en özel şeylerdir.

Filozoflar, psikologlar ve daha sonraları da sinir bilimciler yüzyıllar boyunca duyguları araştırırken bunların nasıl ortaya çıktığını açıklamak için, kökenlerini zihin, beyin veya vücuda bağlayan ve giderek sofistike hâle gelen teoriler geliştirdiler. Ancak son birkaç yılda duygularımızın neredeyse hiç kimsenin beklemediği bir kaynaktan etkilenebileceğine dair bilimsel veriler ortaya çıktı. Devrim niteliğindeki bu bulgular, bağırsaklarımızdaki mikrobiyotanın zihin, beyin ve bağırsak arasındaki karmaşık etkileşimlerde kritik rol oynadığını düşündürmektedir. Heyecan verici araştırmalar, çıplak gözle görünmeyen bu canlıların bağırsak reaksiyonları ve içimizden gelen hislerdeki rolü ile ilgili kalıpları yıkan fikirlere ilham kaynağı olmuş, bu mikropların ruh hâlimizi, zihnimizi ve düşüncelerimizi nasıl etkileyebileceklerine dair müthiş bilgilere kapı aralamıştır.

Bağırsaklarınızdaki Mikroplar Beyninizi Değiştirebilir mi?

Birkaç sene önce 66 yaşındaki Lucy'yi ilk kez muayene ettiğimde, tıbbi sorunları pek de olağandışı görünmüyordu. Uzun yıllar boyunca hafif kabızlık ve karnında rahatsızlık hissinden yakınmaktaydı ve kendisine irritabl bağırsak sendromu tanısı konmuştu. Lucy'nin hikâyesini bu kadar ilginç kılan şey, sahip olduğu kaygı belirtileriydi. Bana geldiğinde, geçen iki yıl içinde birkaç haftada bir şiddetli panik ataklar geçirmişti. Belirtileri arasında şiddetli korku, kalp çarpıntısı, nefes darlığı ve kötü bir şeyler olacağına dair bir his vardı. Bu semptomlar aniden ortaya çıkıyor ve genellikle 20 dakika içinde kayboluyordu. Bu çarpıcı nöbetler arasındaki dönemlerde genel kaygı düzeyinin de arttığını fark etmişti. Bana mide-bağırsak belirtileri için başvuran pek çok hasta panik atak öyküsünden bahsetse de Lucy'nin belirtilerinin başlangıcını çevreleyen koşullar oldukça tuhaftı.

Yaklaşık iki yıl önce sinüslerde kronik olarak tekrarlayan tıkanıklık ve baş ağrıları oluşmaya başlamış ve sinüs enfeksiyonu teşhisi konmuştu. Çok çeşitli patojenleri (aynı zamanda kendi bağırsak mikroplarımızı da) öldüren geniş spektrumlu bir antibiyotik olan siprofloksasini iki hafta süresince kullanırken, tuvalete daha sık gittiğini ve dışkısının yumuşadığını fark etmişti. İlacın bu etkisini gidermek için birkaç hafta probiyotik almış ve tuvalet alışkanlıkları eski hâline dönmüştü.

Yaklaşık altı ay sonra, aynı sinüs tıkanıklığı ve baş ağrısı belirtileri tekrarlamıştı. Gittiği doktor, üç hafta boyunca alması gereken başka bir geniş spektrumlu antibiyotik yazmıştı. Yine bağırsaklarında benzer kronik rahatsızlıklar yaşamaya başlamıştı. Şu ana kadar anlatılanların hiçbiri sıra dışı değildir, birçok hasta antibiyotik kullanırken bağırsak alışkanlıklarında geçici bir değişiklik yaşar, çünkü ilaçlar bağırsak mikroplarının ideal bağırsak fonksiyonu için gerekli olan çeşitliliğini geçici

olarak baskılar. Hastaların anlattıklarına ve klinik araştırmalara göre, bu yan etkilerin uzun süreli mide-bağırsak rahatsızlığını ve bazen de İBS benzeri semptomları içerdiğini biliyoruz. Ancak hastaların büyük çoğunluğunda bu sindirim sorunları geçicidir. Görünen o ki daha az çeşitlilik gösteren mikrobiyotaya sahip hastalar bu yan etkilere karşı daha duyarlıdır.

Lucy artık antibiyotik kullanmadığından yoğurt, lahana turşusu ve kimçi* gibi çok çeşitli mayalı gıdaları yiyip içmesini ve ek olarak probiyotik takviyeleri almasını önerdim. Burada amaç, eskiden sahip olduğu özgün mikrobiyal yapının yeniden kurulması için bağırsak mikrobiyotasının çeşitliliğini artırmaktı. Aynı zamanda, kendi kendini rahatlama teknikleri, derin karın solunumu ve farkındalık sınıflarına katılmak gibi kaygı belirtilerini hafifletmeye yönelik yaklaşımları uygulamasını önemle tavsiye ettim. Şiddetli panik ataklar geçirmeye başlaması durumunda Valium benzeri dil altı bir ilaç olan Klonopin de almasını istedim. Bu kombine tedavi rejimi, bağırsak hareketlerini kademeli olarak normale döndürdü ve altı aylık bir sürede panik atakları seyrekleşti. Onu son gördüğümde, yalnızca bir kez hafif bir nöbet yaşamıştı ve artık Klonopin kullanmasına gerek yoktu.

Lucy'nin panik atakları ve artmış endişesi mide-bağırsak belirtilerinden birkaç hafta sonra gelişmiş, sindirim belirtileri düzeldiğinde ise seyrekleşmişti. Arka arkaya yapılan iki geniş spektrumlu antibiyotik tedavisinin bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve fonksiyonunu geçici olarak değiştirmiş olabileceğinden şüphelenmiştim. Antibiyotikler, tedavi kesildikten kısa bir süre sonra kaybolan İBS benzeri sindirim belirtilerine yol açmış olmalıydı. Antibiyotik kaygı belirtilerinin ortaya çıkmasına da katkıda bulunan bağırsakta mikrobiyal değişikliklere neden olmuş olabilir miydi?

* Baharat ve sebzelerle yapılan, geleneksel bir mayalı Kore yemeği.—ç.n.

Bağırsak Mikrobiyotası Xanax Fabrikamız Olabilir mi?

Lucy'yi 2011 yılında kliniğimizde gördüğümde, birkaç klinik vaka sunumu hariç, bağırsak mikrobiyotamız ile duygusal durumlar arasındaki bağlantıyı destekleyecek çok az bilimsel bulgu vardı. Fakat o senenin ilerleyen aylarında Kanada'da bir grup öncü araştırmacı, hayvan deneylerinden elde ettikleri çok ilgi çekici sonuçları paylaştı. Buna göre, bağırsak mikroplarının kendisi duygusal davranışı değiştirebilecek nörotransmitterler üretmekteydiler.

Premysl Bercik ve ekibi, McMaster Üniversitesi'nde bir grup normal fareye bir hafta boyunca üç geniş spektrumlu antibiyotikten oluşan bir kokteyl uyguladılar. Farelerin bağırsak mikrobiyotasının bileşimini ve davranışlarını antibiyotik uygulamasından önce, uygulama sırasında ve sonrasında izlediler. Bekledikleri gibi antibiyotik tedavisi, hayvanların bağırsak mikrobiyal popülasyonlarının yapısını derinden değiştirerek, bazı mikrop gruplarının (özellikle bazı laktobasil türlerinin) popülasyonunu artırırken diğerlerininkini azalttı. Bununla birlikte, antibiyotik verilen farelerin genellikle tercih ettikleri karanlık ve korunaklı yerlerden çok, kafesin iyi aydınlatılmış açık alanlarında veya deney düzeneklerinde daha fazla zaman harcamak gibi daha keşfedici davranışlarda bulunduğunu görünce, Bercik çok şaşırdı. Fareler, kaygı belirtileri hakkında bize bilgi veremedikleri için, bu davranış, hayvanların daha az kaygılı olduğunu gösteren bir işaret olarak kullanılır yani bilim insanlarının ifadesiyle "kaygı benzeri davranışları" daha az sergilemişlerdi.

Antibiyotik tedavisi tamamladıktan iki hafta sonra, hem farelerin davranışları, hem de bağırsak mikrobiyotaları normal durumlarına geri döndü; bu da hayvanların duygusal davranışlarında gözlemlenen değişikliklerin ve bağırsak mikrobiyotalarındaki antibiyotik kaynaklı değişikliklerin birbiriyle ilişkili olduğunu düşündürüyordu. Peki, bağır-

sakta meydana gelen antibiyotik kaynaklı değişikliklerden beyin nasıl haberdar oluyordu? Bağırsak mikroplarından beyne mesaj götüren bariz adaylardan biri bağırsaklarla beyin arasındaki ana iletişim yolu olan vagus siniridir. Gerçekten de vagus siniri kesilen farelerde, mikroplar antibiyotikle baskılandığında kaygı azalması izlenmedi. Bu bulgular, normal farelerde bağırsak mikroplarının kaygıyı baskılayabilen maddeleri sürekli bir şekilde ürettiklerini ve etkilerinin vagus siniri aracılığıyla beyne iletildiğini akla getirmektedir.

Bağırsak mikropları böyle bir kaygı giderici etki yapabilen hangi maddeleri üretiyor olabilir? Daha önce yapılan çalışmalarda bazı mikroorganizmaların gama-aminobütirik asit adlı bir nörotransmitteri üretebildiği gösterilmiştir. GABA olarak da adlandırılan bu madde, sinir sisteminde en bol bulunan sinyal moleküllerinden biri olup, beynin duygusal kısmını, yani limbik sistemi sürekli kontrol altında tutar. Valium, Xanax ve Klonopin gibi kaygı giderici ilaçların birçoğu, GABA'nın etkilerini taklit ederek aynı sinyal sistemini hedefler.

Bağırsak mikropları, GABA ve beyin fonksiyonu arasındaki bağlantı ile ilgili elde edilen ilk ipuçları, yaklaşık 30 yıl önce zihinsel durumu ve ussal uyanıklığı yaygın olarak bozulmuş, ilerlemiş karaciğer sirozlu hastalarda gözlemlenmişti. Bu hastalara GABA sinyal sistemini bloke eden bir ilaç verildiğinde, bilişsel işlev ve enerji düzeyi hızla düzelir. Şaşırtıcı bir şekilde, geniş spektrumlu antibiyotikler aldıklarında da beyin fonksiyonları iyileşir. O zamanlar araştırmacılar, karaciğerdeki sirozun beyindeki GABA aktivitesini nasıl artırabildiğini açıklayamamıştı. Ancak bugün, değişime uğramış mikroplar tarafından bağırsakta üretilen artmış GABA'nın beyindeki özel GABA reseptörlerine ulaştığını ve burada bilişsel süreçleri ve duygusal beyin sistemlerini olumsuz etkilediğini biliyoruz. Tıpkı Bercik'in fare deneylerinde olduğu gibi, geniş spektrumlu antibiyotikler, bu GABA üreten bakterilerin popülasyonlarını azaltarak beyindeki GABA düzeylerinin azalmasına ve beyin işlevlerinde iyileşmeye yol açar.

Bu deneyler, bağırsaklarımızda yaşayan mikropların kaygı giderici molekülleri üretebildiklerini ve bu maddelerin de belirli koşullar altında beyni etkileyebildiklerini açıkça ortaya koymuş olsa da antibiyotik alan hastaların büyük çoğunluğunda duygusal yan etkilere dair bir kanıt bulunmamaktadır. Fakat bu bilgiyi, probiyotik formundaki GABA üreten mikroplarla kaygı bozukluklarını tedavi etmek için kullanabilir miyiz? En iyi bilinen yararlı bağırsak bakterilerinden olan laktobasiller ve bifidobakterilerin bazı türlerinin GABA üretmek için gerekli mekanizmalara sahip olduğunu biliyoruz. Bu iki aileden gelen farklı bakteri türleri, piyasada bulunan çoğu probiyotikte bulunan aktif maddelerden olup, her iki grup da mayalı gıda ürünlerinde bol miktarda bulunabildiği için, beslenmemize bu bakterileri ilave etmemiz, kendimizi daha rahat hissetmemizi sağlayabilir mi? Fermente gıdalar yiyip, probiyotik almak gibi basit bir beslenme tarzı, endişeye eğilimli kişilerde kaygı düzeylerini azaltmaya yardımcı olabilir mi? Farelerde yapılan az sayıda çalışma, bunun gerçekten de geçerli olabileceğini düşündürmektedir. Bir çalışmada, araştırmacılar sağlıklı erişkin fareleri probiyotik *Lactobacillus rhamnosus* ile beslediklerinde kaygı benzeri davranışlarda azalma olduğunu gözlemlediler. Başka bir araştırmada, *Lactobacillus longum* adlı farklı bir probiyotik türün, kalın bağırsakta kronik enflamasyonu (kolit) olan farelerde kaygı benzeri davranışları belirgin şekilde azalttığı tespit edildi. Hastalarda böyle "psikobiyotik" etkilerin elde edilebileceğine dair bazı klinik kanıtlar da bulunmaktadır.

Probiyotiklerin insan beyni üzerindeki olası etkisini değerlendirmenin tek güvenilir yolu, insan denekler üzerinde kontrollü bir klinik araştırma yapmaktır. Böyle bir araştırmada bir grup gönüllü, rastgele ya aktif tedavi uygulanan (örneğin probiyotik verilen) bir gruba ya da herhangi bir tedavi verilmeyen kontrol grubuna katılır. Kontrol grubundaki kişiler plasebo alırlar. Plasebo görünüş, tat veya lezzet bakımından tedavi grubuna verilen yiyeceklerden ayırt edilemez fakat kendisine ait

bilinen bir etkisi yoktur. Böyle bir araştırmanın güvenilirliğini artırmak için, araştırmaya katılan gönüllülerin ve araştırmacıların hangi tedavinin hangi gruba verildiğini bilmelerine çalışma tamamlanıncaya kadar izin verilmez. Bu tür kör, randomize (rastgele) ve kontrollü çalışma şekilleri, tıptaki tüm tedavilerin etkinliğini değerlendirmede kullanılan altın standarttır.

Kirsten Tillich 2013 yılında, araştırma merkezimizde böyle bir çalışma tasarımını kullanarak, 36 kadını üç deney grubundan birine rastgele atadı. Bunlardan aktif tedavi grubu, dört hafta süresince günde iki defa, probiyotik *Bifidobacterium lactis*'in belirli bir türü ve özellikle sütü yoğurda dönüştürmek için kullanılan diğer üç bakteri türü (*Streptococcus thermophiles, Lactobacillus bulgaricus* ve *Lactococcus lactis*) ile zenginleştirilmiş yoğurtla beslendi. İkinci katılımcı grubu probiyotik içermeyen ancak tadı, dokusu veya görünümü probiyotik açısından zenginleştirilmiş yoğurttan ayırt edilemeyen mayalanmamış bir süt ürününü yedi. Üçüncü gruptakilere ise hiçbir yoğurt ya da süt ürünü verilmedi.

Dört haftalık çalışmanın başında ve sonunda, her kadına kendilerini genel olarak nasıl hissettikleri, ruh durumları, kaygı düzeyleri ve bağırsak alışkanlıkları hakkında sorular sorduk. Daha sonra her kadının beynini, başkalarının yüz ifadelerinden duygularını değerlendirme yeteneğini test etmek için tasarladığımız bir görevi yerine getirirken bir MRI tarayıcısında inceledik.

Deney, öfkeli, korkmuş veya üzgün görünen üç kişinin yüzlerini izleyerek bu üç yüzün hangi ikisinin aynı duyguyu gösterdiğini çabucak belirleyip, bir düğmeye basmaktan ibaretti. Irk, ülke ya da dilleri ne olursa olsun, dünyanın dört bir yanında yaşayan insanlar bu tür değerlendirmeleri bir saniyeden bile kısa süre içinde yapmakta son derece iyidir. Bu, böyle bir becerinin muhtemelen hayvanlardaki duygusal refleks davranışlarıyla ilgili olan çok temel, doğuştan gelen duygusal bir refleks tepkisi olduğunu akla getirmektedir. Deney, duyguların oluşumu için

gereken karmaşık beyin ağlarını içermez, bu nedenle katılımcılar bu değerlendirmeyi yaparken üzülmezler veya kendilerini kızgın hissetmezler.

Dört hafta boyunca probiyotik karışımı tüketen kadınlar, probiyotiksiz süt ürünlerini yiyen kadınlarla karşılaştırıldığında, duygu tanıma deneyi sırasında birtakım beyin bölgeleri arasında daha az bağlantısallık gösterdiler. Bu sonuçlar, fare çalışmalarından elde edilen şaşırtıcı sonuçların bazılarının insanlar için de geçerli olduğuna işaret ediyordu: Özelllikle bağırsak mikrobiyotasının manipüle edilmesi, en azından çok temel bir duygusal refleks düzeyinde, duygularla ilgili bir görev sırasında insan beyninin işlevini ölçülebilir biçimde değiştirebiliyordu.

Peki, yoğurttaki probiyotik bakteriler, araştırmaya katılan deneklerin beyinleri ile nasıl iletişim kurdu? Başlangıçta, probiyotiklerin düzenli olarak alınmasının, bağırsak mikrobiyal bileşimini değiştirebileceğini ve bunun da beyni etkileyebileceğini düşündük. Bununla birlikte, çalışmaya katılanların dışkılarındaki mikrobiyal bileşimi analiz ettiğimizde, probiyotik tüketiminin, alınan probiyotik organizmanın kendisinin varlığından başka, bağırsaktaki mikrobiyotanın türleri ve sayısı üzerinde belirgin bir etkisi bulunmadığını gördük. Yani yoğurt tüketimi, bağırsak mikrobiyotasında yer alan oyuncuları değiştirmiyordu. Daha önceki bir çalışmaya dayanarak, aynı probiyotik tedavinin bağırsak mikroplarının ürettiği metabolitleri değiştirebildiğini biliyorduk. Bu nedenle probiyotiklerin uyardığı bu metabolitlerin bazılarının beynin duygusal tepkilerini değiştirmek için kan yoluyla veya vagus sinir sinyali şeklinde beyne ulaştığını ileri sürmek mantıklı olur. Hatta mikroplarla beyin arasındaki bu iletişimde, bağırsaklardaki serotonin içeren hücrelerin de bir rolü olabilir. Son zamanlarda, bazı bağırsak mikroplarının bu hücrelerdeki serotonin üretimini uyarabildiği, böylece bağırsaktaki serotonin düzeylerini değiştirerek duygularımızı, ağrıya karşı duyarlılığımızı ve kendimizi nasıl hissettiğimizi düzenlemek için bağırsaklarla beyin arasındaki bu sinyal iletimini etkileyebileceği gösterilmiştir.

Kanıtlandıkları takdirde, bu bulguların beyin-bağırsak rahatsızlıklarının gelecekteki tedavisi için sağlayacağı olanaklar gerçekten şaşırtıcıdır. Doğal olarak mayalı gıdalarda ya da zenginleştirilmiş süt ürünlerinde ve meyve sularında bulunan bazı probiyotikleri tüketerek, hayati bir nörotransmitter olan serotonin düzeylerini ayarlayabiliriz. Böylece duygu durumu, ağrıya karşı duyarlılık ve uyku gibi birçok yaşamsal işlevde çok önemli rol oynayan bir kontrol sistemine ince ayar yapabilme olanağına kavuşuruz.

Çalışmamıza katılan denekler fiziksel ve psikolojik açıdan sağlıklı kişiler arasından seçildiği için, belirli probiyotiklerin alınmasıyla gözlemlediğimiz değişikliklerin kaygı düzeylerini etkilemiş olabileceğine dair sadece bir yorum yapabiliriz. Bununla birlikte, denekler kızgın, üzgün ve korkmuş insan yüzlerine dikkat ederken duygusal beyin ağlarının tepkiselliğinde bir azalma gösterdikleri için, bazı probiyotiklerin duygusal reaksiyonları köreltebildiğini biliyoruz.

Bu bulgular karşısında şaşırıp kalmıştım. Sadece birkaç yıl önce, süpermarketten satın alabileceğiniz bir yoğurdun düzenli tüketiminin beyninizi etkileyebileceğini düşünen çok az sayıda insan vardı. Araştırma ekibimiz için bu sonuçlar, beynimizin sağlıkta ve hastalıkta nasıl işlediğini anlamak ve zihin sağlığımızı nasıl sürdürebileceğimizi keşfetmek için önümüze tamamen yeni bir kapı aralamıştı.

Bilim insanları beslenmenin beyin sağlığı üzerindeki rolünü araştırmaya ve bu ilişkide bağırsak mikrobiyotasının olası rolünü belirlemeye başlayalı daha birkaç yıl oldu. Bu alanda hızla ilerleyen bilimsel araştırmalara dayanarak, bu yeni perspektifin hangi gıdaların duygusal ve zihinsel esenliğimize yararlı olduğuna dair genel düşüncelerimizi tamamen değiştireceğine eminim. Bu, gelecekte kaygı bozuklukları ve depresyonu tedavi etme şeklimizi de etkileyebilir.

Mikrobiyotanın Depresyondaki Rolü

Şimdiye kadar depresyona girdiyseniz muhtemelen kendinizi ne kadar üzgün, bezmiş ve umutsuz hissettiğinizi anımsıyorsunuzdur. Bunlar, depresyonu arkadaşlara ve aile üyelerine tarif ederken genellikle anlattığımız belirtilerdir, gerçekten acı verici bir durumdur. Ancak belki başka belirtileri de hatırlayabilirsiniz. Sinirli ya da huzursuz muydunuz? Uyumakta veya konsantre olmakta güçlük çekiyor muydunuz? Bunlar kaygı bozukluğu olan bir kişide görülen belirtilerle aynıdır. Depresyon tanısı konan kişilerin yaklaşık yarısında kaygı belirtileri görülmekte ve kronik olarak kaygılı olan insanların çoğunda depresyon belirtileri bulunmaktadır. Depresyon tedavileri (özellikle seçici serotonin geri alım inhibitörleri veya SSRI'lar olarak bilinen ilaçlar) genellikle kaygı belirtilerini de hafifletir. Bu iki hastalık yakın akrabadır.

Probiyotiklerin sindirim yoluyla alınması gibi farelerde bağırsak mikrobiyotasının çeşitli yollarla manipüle edilmesi, bu hayvanların kaygı benzeri davranışlarını yatıştırabildiği için, depresyonun farelerdeki karşılığını da hafifletebilir mi? İrlanda'nın Cork kentindeki College Üniversitesi'nde psikiyatrist olan John Cryan, bağırsak mikroorganizmalarının bu duygu durumunu değiştirebilme özelliklerine değinmek için akılda kalıcı "melankolik mikroplar" terimini kullanıma sokarak bu hipotezi destekleyen birkaç makale yayınladı.

Cryan ve ekibi yaptıkları bir çalışmada, yeni annenin yavrusuna iletiği ilk bakteri türlerinden birisi olduğu için *Bifidobacterium infantis** denen probiyotik bir bakteriyi laboratuvar sıçanlarına verdiler. Daha sonra, bu hayvanları hiç sevmedikleri ve stres sistemlerini harekete geçiren bir eylem olan yüzmeye zorladılar. Bu gerçekleştiğinde bir çeşit iltihap molekülü olan sitokinlerin kandaki düzeyleri belirgin şekilde

* infant, 0-12 ay arası bebek anlamına gelir.—ç.n.

tırmanışa geçti (insanlarda da aynı tepki oluşur). Sıçanlara probiyotik verildiğinde, hayvanların "depresyondaki" davranışları değişmediği hâlde, hem kanlarındaki, hem de beyinlerindeki değişiklikler daha ılımlı hâle gelmiş görünüyordu. Bir başka çalışmada araştırmacılar, farelerde *Bifidobakterilerin* belli bir türünün, deneysel olarak başlatılmış depresyonu ve kaygı benzeri davranışları yaygın olarak kullanılan bir antidepresan ilaç olan Lexapro kadar azalttığını gösterdi.

Bu sonuçlar, probiyotiklerin insanlardaki depresyonda da faydalı olduğunu gösterir mi? İlk sonuçlar, depresyondaki bazı bireylerde bunun olabileceğini düşündürmektedir. Rastgele, kör bir çalışmada, Fransız araştırmacılar, 55 sağlıklı erkek ve kadına Lactobacillus ve Bifidobacterium türlerini içeren ve bir ay süren bir probiyotik rejimi verdi. Probiyotik grubundaki kişiler, kontrol ürününü alanlara kıyasla psikolojik sıkıntı ve kaygı düzeylerinde küçük bir iyileşme gösterdi. Bir başka çalışmada, İngiliz araştırmacılar 124 sağlıklı kişiye farklı bir Lactobacillus türü verdi. Çalışma başladığı sırada depresyonu daha ağır olan kişilerde, tedavi duygu durumlarını belirgin şekilde iyileştirdi.

Bu çalışmalar iyi bir başlangıç olsa da probiyotik mikroorganizmaların depresyondaysanız sizi neşelendirebildiğini, kaygılarınız varsa sakinleştirebildiğini veya zihinsel esenliğinizi etkileyebildiğini kesin olarak ortaya koymak için daha büyük ve daha iyi tasarlanmış klinik araştırmalara ihtiyacımız var. Bu arada, bağırsak mikroplarını nasıl beslediğinize daha fazla dikkat ederek beyin ile bağırsak mikrobiyotası arasında gerçekleşen diyaloğu olumlu bir şekilde etkileyebilirsiniz. Kitabın ilerideki bölümlerde daha ayrıntılı olarak öğreneceğimiz gibi, yediklerimiz bağırsak sağlığı üzerinde büyük bir etkiye sahiptir, bu da bize bağırsak-beyin etkileşimlerini değiştirmek ve daha iyileştirmek için kolay, eğlenceli ve ucuz bir yol sağlar.

Stresin Rolü

Kaygı bozuklukları, depresyon, İBS ve diğer beyin ve beyin-bağırsak rahatsızlıkları bulunan hastaların pek çoğu, stresli olaylara karşı özellikle hassas olup, stres altındayken sindirim sistemi ile ilgili belirtilerde çoğu zaman alevlenmeler yaşarlar. Günümüzde, bağırsak mikroplarının beynin stres devrelerinin tepkiselliğini belirlemede önemli bir role sahip olduğunu biliyoruz. Aynı zamanda, stres hormonu norepinefrin gibi stres sistemimizin düzenleyicilerinin de bağırsaklarımızdaki mikropların davranışlarını derinden değiştirebileceğini ve onları daha saldırgan ve tehlikeli hâle getirebileceğini de biliyoruz.

Bağırsak mikroplarının duygularımız üzerindeki olası etkileriyle ilgili ilk ipuçlarından biri, "mikropsuz" olarak adlandırılan farelerde yapılan deneylerden gelmektedir ve bağırsak mikropları ile beyin hakkında yayınlanmış çalışmaların çoğu bu yaklaşıma dayanmaktadır. Besin, hava, onlarla ilgilenen insanlar ve kendi dışkılarından gelen mikroplara maruz kalan ve normal koşullar altında yetiştirilen hayvanlardan farklı olarak, mikropsuz hayvanlar tamamen aseptik koşullarda, hiç mikropla karşılaşmadan doğarlar ve yetiştirilirler. Bilim insanları mikropsuz yavru fareleri sezaryen ile doğurtarak, içeri giren havanın, yiyeceklerin ve suyun steril edildiği izole alanlara koyarlar. Bu hayvanlar böyle bir steril dünyada büyüdükten sonra, bilim insanları bunların davranışlarını ve biyolojilerini inceleyerek onları normal koşullar altında yetiştirilen ve genetik olarak benzer hayvanlarla karşılaştırırlar. Dolayısıyla, iki grup hayvan arasında farklılık gösteren davranışların veya beyin biyokimyasının, normal bir bağırsak mikrobiyotasına bağlı olduğu düşünülebilir.

Araştırmacılar, bu hayvanların ilk beslenmelerinden kısa bir süre sonra, yetişkinler gibi stres hormonu üreten kortikosteron (insandaki kortizolün eşdeğeri olan stres hormonu) üreterek stresli uyaranlara karşı aşırı tepki verdiklerini gözlemlediler. Araştırmacılar, bu hayvanlara küçük

yaşta yararlı mikrobiyota naklettiklerinde, strese verilen abartılı tepkiyi tersine çevirebildiklerini gördüler. Bununla birlikte, bağırsak mikroplarıyla yapılan bu tedavi yetişkin hayvanlara uygulandığında böylesine faydalı bir etki göstermiyordu. Bu deneyler bağırsak mikroplarının erken yaşlarda beynin stres tepkisinin gelişimini etkileyebildiğini ortaya koydu.

Bir grup fareyi alıp, doğum sırasında iki gruba ayırırsanız ve bu gruplardan birini mikroplarından arındırılmış ortamda yetiştirirseniz, kardeş farelerden oluşan iki grubun da birbirinden şaşırtıcı derecede farklı özelliklere sahip olduğunu görürsünüz. Mikropsuz fareler ağrılı uyaranlara karşı daha az duyarlı olup akranlarıyla etkileşime girdiklerinde daha az sosyalleşirler. Buna ek olarak, beyindeki ve bağırsaklardaki biyokimyasal ve moleküler mekanizmalar normal farelere kıyasla değişime uğramıştır. Örneğin, İsveç'teki Karolinska Enstitüsü'nden Sven Pettersson ve araştırma grubu, mikropsuz farelerin, normal olarak yetiştirilen farelere göre daha az kaygı benzeri davranış gösterdiğini, ayrıca motor kontrolü ve kaygı benzeri davranış ile ilgili sinir hücresi sinyali veren beyin bölgelerindeki genlerin ifadesinde (genin işlerlik kazanmasında) değişiklik oluştuğunu göstermiştir. Fakat mikropsuz fareler, hayatlarının erken dönemlerinde bağırsak mikrobiyotasına maruz kaldıklarında, bu anormal biyokimyasal anormalliklerden hiçbirini göstermemişti. Pettersson ve meslektaşları, bağırsak mikrobiyotası bağırsaklarda kolonize olduğunda, beynin duygusal davranışını etkileyen biyokimyasal sinyal mekanizmalarını başlattığı sonucuna vardılar.

Farklı türde stresin, bağırsakların mikrobiyal yapısını geçici olarak değiştirebildiğini, özellikle de stresli hayvanların dışkısındaki laktobasil sayısını azalttığını biliyoruz. Fakat farklı bir araştırma alanından gelen veriler, stresin etkisinin, mikrobik popülasyonlarda oluşan bu geçici değişikliklerin ötesine geçtiğini ortaya koymakta. Stres zamanlarında salınan bir kimyasal madde olan norepinefrinin, kalbinizin daha hızlı atmasını sağladığı ve kan basıncınızı yükselttiği uzun zamandır biliniyor. Ancak kısa bir süre önce, bu stres hormonunun bağırsağınızın içine,

doğrudan bağırsak mikroplarıyla iletişim kurabileceği bir ortama salınabileceğini öğrendik. Birçok laboratuvar, norepinefrinin, ciddi bağırsak enfeksiyonlarına, mide ülserlerine ve hatta sepsise (mikropların kana karışması ile ortaya çıkan ciddi bir hastalık) neden olabilecek hastalık yapıcı bakterilerin çoğalmasını uyarabileceğini göstermiştir. Bu stres molekülü, çoğalmayı artırıcı özelliğine ek olarak patojenlerdeki genleri de aktive edebilmektedir, böylece bu kötü bakterileri daha saldırgan hâle getirerek bağırsaklarda yaşama şanslarını da artırır. Bazı bağırsak mikropları stres esnasında bağırsakların içinde dolanan norepinefrini daha güçlü bir forma sokarak hormonun diğer mikroplar üzerindeki etkisini yoğunlaştırır. Bütün bunlar, ağır stres altındayken bağırsak enfeksiyonuna yakalamanın ciddi bir sıkıntıya neden olabileceği anlamına gelir.

Stres ile bağırsak enfeksiyonları arasındaki bu ilişkinin klinik sonuçlarını gösteren hastalardan biri olan 50 yaşındaki Bayan Stone kliniğimize gelmişti. Bayan Stone, daha yenilerde, 25 yıllık evliliğini sona erdirmek için uzun süren, kavgalı, gürültülü ve stresli bir boşanma davasıyla uğraşmıştı. Üst düzey yönetici olarak haftada 80 saat çalışıyor, sık sık da iş seyahatlerine çıkmak zorunda kalıyordu. Hatırladığı kadarıyla hayatında hiç mide-bağırsak sorunu yaşamamıştı fakat yaşamının büyük bölümü tekrarlayan kaygı krizleri, kronik bel ve baş ağrıları ile geçmişti. Ciddi olarak büyük bir stres altındaydı ve bunun da fakındaydı.

Tüm bunlara bir mola vermek için tatile çıkmaya karar vererek Los Angeles'tan Meksika'ya, Cabo San Lucas'a uçtu. İlk iki gün tam umduğu gibiydi, otel havuzunda rahatlatıcı huzurun tadını çıkarıyordu. Muhteşem manzaralı bu Meksika sahil kasabasındaki üçüncü gününde Bayan Stone, yerel bir balık lokantasında yemeğe gitti. Haftanın geri kalanındaysa kendisini perişan hissetti, otel odasından neredeyse hiç çıkmadan bitmek bilmeyen kramplar, şişkinlik, mide bulantısı ve ishalle mücadele etti. Bayan Stone Los Angeles'a döndüğünde kendini daha iyi

hissediyordu ancak yine de aile hekimiyle görüştü. Gittiği doktor "turist ishali" denen, tipik olarak seyahat sırasında ziyaret edilen ülkenin içme suyundaki bakterilerin neden olduğu yaygın bir gastroenterit tanısı koydu. Bayan Stone'un belirtileri doktoru onu gördüğünde çoktan iyileşmişti ve dışkı örneğinde hiçbir bulaşıcı bakteri saptanmadığı için herhangi bir antibiyotik kullanmasına gerek görmemiş ve birkaç gün içinde belirtilerin tamamen kaybolacağına dair güvence vermişti.

Ne yazık ki belirtiler kaybolmadı. Karnında sürekli şişlik hissi, düzensiz bağırsak hareketi ve ara sıra gelen kramplar gibi belirtiler birkaç hafta daha devam edince Bayan Stone beni görmek için randevu aldı. Bayan Stone'un dışkı testlerinde bulaşıcı organizmalar tekrar negatif çıktığı ve daha önce herhangi bir mide-bağırsak yakınması olmadığı için kolonoskopi yapılmasını önerdim. Bu endoskopik test sonucu anormal bir durum çıkmayınca enfeksiyon sonrası irritabl bağırsak sendromu teşhisi koydum.

Bu sendrom, bakteriyel veya viral gastroenterit geçirdiği kanıtlanmış olan hastaların yaklaşık yüzde 10'unda oluşur ve en sık görüldüğü hasta grubu, daha önce vücudun herhangi bir yerinde ağrı ve rahatsızlık belirtileri bulunan, enfeksiyöz gastroenteritin normalden daha uzun sürdüğü ve kronik olarak şiddetli stres yaşarken sindirim sistemi enfeksiyonuna yakalanan hastalardır. (Eğer bu hastalığa yakalanırsanız belirtilerin tipik olarak birkaç ayda kaybolduğunu ve sendromun klasik İBS tedavileri ile tedavi edilebileceğini bilmenizi isterim.)

Bu risk faktörlerine sahip kişiler, turist ishalinin en yaygın nedeni olan enterotoksijenik *E. coli* gibi patojenlerle enfekte olduklarında bulaşıcı olmayan İBS benzeri belirtiler gösterebilirler. Bu akla yatkındır, çünkü kronik stres, *E. coli* gibi bağırsağımızda bulunan birçok patojen bakterinin gelişimini uyararak onları daha saldırgan hâle getirir. Kronik stres aynı zamanda bağırsağımızdaki otonom sinir sisteminin, kalın bağırsak duvarını kaplayan mukoza tabakasının kalınlığını azaltarak bağırsağı daha geçirgen yapan stres sinyalleri göndermesine neden olur.

Bunun sonucunda, daha fazla sayıda mikrop barsağın bağışıklık sistemine ulaşır ve buradaki savunma stratejilerinin çoğu atlatılır. Bu da bağırsaklardaki bağışıklık sisteminin daha uzun süre aktif olmasına ve belirtilerin uzamasına neden olur.

Hepimizin bildiği gibi, bütün stres türleri bizim için kötü değildir. Kronik ya da tekrarlayan stresin aksine, akut stres ve buna bağlı duygusal uyarılma sınav veya topluluk önünde konuşma yapmak gibi zorlayıcı durumlarda performansımızı artırır. Bağırsak enfeksiyonlarına karşı savunmamızı güçlendirerek bağırsak sağlığına da yararlı etki yapar. Bu, çok yönlü bir şekilde çalışır. Akut stres, stresle ilişkili beyin sinyallerine tepki olarak midedeki asit üretimini artırır, bu da yiyeceklerle alınan mikropların bağırsaklarımıza ulaşmadan ölme olasılığını yükseltir. Ayrıca, bağırsaklara sıvı salınımını artırması ve patojen bakteriler de dâhil olmak üzere içeriğini vücuttan uzaklaştırmasını bildirir. Son olarak, defensinler adı verilen antimikrobiyal peptidlerin salınımını artırır. Bütün bu tepkiler, sindirim sistemin bütünlüğünü potansiyel olarak tehlikeli işgalcilere karşı savunmayı ve bir enfeksiyon oluştuğunda bunun süresini kısaltmayı amaçlar.

Ancak, akut stresin bağırsaklar ve buradaki mikroplar üzerindeki bu koruyucu etkilerine karşın, bu etkilerin aşırıya kaçması durumunda faydadan çok zarar oluşmaya başlar. Kronik stres, gastrointestinal enfeksiyon gelişme riskini artırır ve enfeksiyon geçtikten sonra belirtilerden şikâyetçi olduğunuz sürenin uzamasına neden olur. Eğer İBS veya döngüsel kusma sendromu gibi strese duyarlı durumlardan muzdaripseniz kronik stres belirtilerin daha şiddetli olmasına yol açan etkenlerden biridir.

Olumlu Duygular

Kronik stresin beyin-bağırsak-mikrobiyom etkileşimleri üzerindeki zararlı etkileri hakkında çok şey biliyoruz. Ancak stres dışındaki diğer

duygular, özellikle olumlu duygular da bağırsağınızdaki mikropları etkiliyor mu? Yani, mutluluk veya kendini iyi hissetme hâli farklı ve yararlı bağırsak tepkilerine yol açabilir mi?

Beyindeki bu duyguların ve altta yatan işletim sistemlerinin her birinin, farklı bir kimyasal sinyal ile tetiklenebileceğini gördük; mutlu olduğumuzda endorfinler, eşimize veya çocuklarımıza yakınlaştığımızda oksitosin ve bir şeyleri arzuladığımızda dopamin. Bu kimyasal şalterler beyindeki ilgili işletim sistemlerini açtığında kasılmalar, salgılamalar ve bağırsaktaki kan akışının karakteristik örüntüleriyle belirginleşmiş bir bağırsak tepkisine yol açar.

Olumlu duygularla ilişkili olan bu bağırsak tepkilerinin bazılarının bağırsak mikroplarımıza farklı kimyasal mesajların verilmesinden kaynaklandığını düşünüyorum. Farelerde serotonin, dopamin ve endorfinlerin bağırsağın iç kısmına salındığını ve bunların bağırsaklardan mikroplara iletilen böylesine olumlu sinyallere iyi birer aday olacağını zaten biliyoruz. Duygularla ilgili olarak beyinden bağırsak mikroplarına iletilen bu sinyaller, mikropların davranışlarını sağlığımıza faydalı olacak ve bağırsak enfeksiyonlarından koruyacak şekilde değiştirebilir. Mutluluk veya sevgi ile ilişkili sinyallerin bağırsak mikrobik çeşitliliğini artırdığı, bağırsak sağlığını geliştirdiği, bağırsak enfeksiyonlarından ve diğer hastalıklardan koruduğu ortaya çıkabilir.

Duyguların Bağırsak Mikropları Üzerindeki Diğer Etkileri

Şu ana kadar, bu büyüleyici hikâyenin yalnızca küçük bir kısmını biliyoruz. Bağırsak mikroplarının, yediğimiz gıdalardan edindikleri bilgileri, vücudumuzdaki organların ve dokuların çoğunu etkileyen moleküler sinyallere nasıl dönüştürdüğünü anlamaya başlıyoruz. Kanımızda

dolaşan binlerce değişik metabolitin yüzde 40'a yakın bölümünün bağırsaklarımızdaki mikroplardan kaynaklandığını zaten bilmekteyiz. Dahası, olumlu ve olumsuz, belli duygulara verilen bağırsak tepkileri bağırsak mikroplarının gıdalardan ürettiği metabolitlerin karışımını önemli ölçüde değiştirebilir. Diğer bir deyişle, bağırsak tepkileri, bağırsak mikroplarının vücudumuzun diğer bölgelerine gönderdiği moleküler sinyalleri çok yoğun şekilde düzenleyecektir. Bilim insanlarının yıllardır ihmal ettikleri, bağırsaklardaki bu trilyonlarca bakteri sadece duygularımızdan etkilenmekle kalmaz, aynı zamanda bağırsaklar üzerinde olduğu kadar nasıl düşündüğümüz ve hissettiğimizle ilgili olarak da güçlü bir etkiye sahiptir. Yakın gelecekte tüm bunları ayrıntılarıyla öğrenebileceğimizi umuyorum.

Bağırsaklarınızdaki Mikroplar Sosyal Davranışlarınızda Değişiklik Yapabilir mi?

Bağırsaklarımızdaki mikroplar duygularımızı, duygularımız ve iç sezgilerimiz davranışlarımızla ilgili aldığımız kararları etkileyebildiğine göre, bağırsak mikroplarının da davranışlarımızı değiştirebildiğini düşünmek mantıklıdır. Eğer bağırsak mikropları davranışlarımızı değiştiriyorsa, bu mikropların karışımındaki anormallik davranışlarımızda da anormalliğe yol açabilir mi? *Bu* doğruysa, anormal bağırsak mikroplarını sağlıklı olanlarla değiştirmek sadece bağırsak sorunlarını değil, aynı zamanda davranışlarımızı da iyileştirebilir mi?

Jonathan ile annesi bunun böyle olabileceğine inanıyorlardı. İkisi kliniğimize geldiğinde Jonathan 25 yaşındaydı. Otizmli insanlar için kullanılan terim olan otistik spektrum bozukluğunun (OSB) yanı sıra obsesif kompulsif bozukluk ve kronik kaygı bozukluğu tanısı konmuştu. Otizm spektrum bozukluğu olan birçok insan gibi, Jonathan da karında

şişkinlik hissi, ağrı ve kabızlık gibi sindirimle ilgili çeşitli sorunlardan dolayı sıkıntı çekiyordu.

Jonathan'ın şişkinlik yakınmaları, birkaç kür geniş spektrumlu antibiyotik tedavisi gördükten sonra daha da kötüleşmişti. Bu da gastrointestinal belirtileri alevlendiren etkenin bağırsak mikrobiyotasındaki değişim olduğunu akla getiriyordu. OSB olan pek çok hasta gibi, glutensiz diyet ve sütten arındırılmış bir diyet gibi birçok diyet denemiş, ancak bunların kalıcı bir yararını görmemişti. Günlük beslenme tarzı da ona yarar sağlamıyordu, zaten bu pek de şaşırtıcı sayılmazdı, çünkü meyve ve sebzelerin dokusu ve kokusu hoşuna gitmediği için neredeyse hiç meyve ve sebze yemiyordu. Bunun yerine, büyük oranda rafine karbonhidratlardan oluşan krep, gofret, patates, erişte, pizza, atıştırmalıklar ve protein çubuklarının yanı sıra arada bir et ve tavukla besleniyordu.

Jonathan internette gezinirken yaşadığı sağlık sorunları ve özellikle bağırsak mikrobiyomu ile ilgili epey şey öğrenmişti. Kötü bağırsak bakterilerinin ve parazitlerinin sindirim sistemi üzerindeki etkileri ile ilgili yazılanları okumuş ve bağırsak şikâyetlerinin bağırsaklarındaki bir parazitin şeytani işleri olduğuna ikna olmuştu. Kısa bir süre önce fobilerini ve takıntılarını tedavi etmek için bilişsel davranışçı terapiye başlamıştı ve bu terapi sevmediği yiyeceklerle karşılaşmasını gerektiriyordu. Tabii ki bu onda önemli ölçüde kaygı ve stres yaratmıştı. Böyle bir geçici stresin mide-bağırsak belirtilerini daha da kötüleştirmiş olabileceğini düşündüm.

Beslenme ve yaşam biçiminin bağırsak mikrobiyotasını nasıl şekillendirdiğiyle ilgili daha fazla bilgi edinmek için binlerce insandan dışkı örnekleri alınarak yürütülen ve kitlesel fonlarla finanse edilen bir araştırma projesi olan Amerikan Bağırsak Projesi aracılığıyla Jonathan'ın dışkı mikrobiyotasının ayrıntılı bir şekilde analiz edilmesini istedim. Son yıllarda yapılmış bir dizi çalışma, otizm spektrumundaki hastalardaki bağırsak mikroplarının OSB belirtileri olmayan bireylerdekine göre değişime uğramış olabileceğini gösterdi. Bu çalışmalarda, Firmicutes olarak

bilinen bir bakteri grubunun otistik hastalarda daha fazla, Bacteroidetes adı verilen diğer bir grubun ise daha az oranda bulunduğu öne sürüldü. İrritabl bağırsak sendromlu hastalarda da benzer bir durum söz konusudur. Jonathan'ın dışkı analizi de aynı sonucu verdi, ayrıca Proteobakteriler ve Aktinobakteriler olarak bilinen bakterilerin bağırsaklarında daha az bulunduğu ortaya çıktı. Bununla birlikte, alışılmadık bir beslenme tarzı olduğu, sürekli kaygı ve stres yaşadığı ve bunların yanında İBS benzeri belirtiler gösterdiği için, Jonathan'ın bağırsak mikroplarındaki değişiminin sorumlusunun OSB mu, İBS mu, yoksa tuhaf beslenme alışkanlıkları mı olup olmadığını bilmenin imkânı yoktu.

Jonathan ve annesi bana pek çok soru sordu, bunların arasında Jonathan'ın psikolojik ve mide-bağırsak şikâyetlerinin azalmasına yardımcı olması için dışkı mikrobiyal nakli yaptırması veya mikrobiyomunu değiştirmek amacıyla probiyotik kullanması konuları da vardı. Yakın zamanlarda yapılan ve bu deneysel tedavilere umut bağlayan bir hayvan çalışmasının haberi, otizm camiasında korkunç bir hızla yayıldığı için bu sorularına yanıt aramaktaydılar.

OSB tanısı konmuş hastaların yaklaşık yüzde 40'ı sindirim sistemiyle ilgili belirtilerden yakınır, bunlar çoğunlukla bağırsak alışkanlıklarında değişiklik ve karın ağrısı ile rahatsızlık hissidir. Bu hastaların çoğunda bulgu ve belirtiler irritabl bağırsak sendromu için tanı ölçütlerine uyar. Otizm spektrum bozukluğu olan kişilerin bağırsak-mikrobiyom-beyin ekseninde başka anormallikler de bulunur. Genellikle beyin ile bağırsak arasındaki sinyal molekülü olan serotoninin kan seviyeleri yüksektir. (Bu molekülün yüzde 90'dan fazlasının bağırsaklarda depolandığını ve serotonin içeren bağırsak hücrelerinin vagus siniri ve beyin ile yakın iletişim içinde olduğunu anımsayın.) Otizmli hastaların bağırsaklarındaki mikrobiyota bileşimi ile birlikte kanlarındaki bazı metabolitler de değişikliğe uğrar.

Şimdiye dek yapılmış en etkileyici hayvan deneylerinden birinde, Pasadena'daki California Teknoloji Enstitüsü'nden (Caltech) Sarkis

Mazmanian ve Elaine Hsiao, gebe farelere viral enfeksiyonu taklit eden ve bağışıklık sistemlerini harekete geçiren bir madde enjekte ettiler. Bu tür annelerin doğurduğu yavrular, kaygı benzeri davranış, stereotipik tekrarlayıcı davranışlar ve zayıf sosyal etkileşimler gibi, OSB olan kişilerinkilere benzer bir dizi değişikliğe uğramış davranış sergiler. Bu nedenle, bu anne kaynaklı bağışıklık aktivasyon modeli denilen şey, otizm için geçerli bir hayvan modeli oluşturur.

Caltech'li araştırmacılar, genç farelerin bağırsaklarında ve bağırsak mikrobiyotalarında çeşitli değişikliklerin ortaya çıktığını keşfettiler: Bağırsak mikroplarının dengesi bozulmuş, bağırsak geçirgenliği artmış (sızıntılı bağırsak) ve bağırsaklardaki bağışıklık sistemi daha aktifleşmişti. Araştırmacılar, daha önce OSB olan çocukların idrarında tespit edilen bir metabolit ile yakından ilişkili olan bağırsak kaynaklı özel bir mikrobik metabolit saptadılar. Bu metaboliti bağışıklık sistemi harekete geçirilmemiş annelerden doğan sağlıklı farelere verdiklerinde, bağışıklık sistemi harekete geçmiş olan annelerin yavruları ile aynı davranışsal anormallikleri gösterdiler. En ilgi çekici olan bulgu, anormal farelerin dışkıları normal davranan mikropsuz farelere nakledildiğinde, alıcı hayvanların da anormal şekilde davranmaya başlamalarıydı. Bu, nakledilen dışkıların beyne ulaşabilen ve sağlıklı farelerin davranışını değiştirebilen bir metabolit ürettiğini akla getirmekteydi. Otizm spektrumu bozukluğu olan kişiler için en önemlisi, etkilenen fareleri *Bacteroides fragilis* adlı, insanlarda bulunan bağırsak bakterileri ile tedavi ettiklerinde otizm gibi davranışların pek çoğunun (hepsi değil) ortadan kalkmasıdır.

Bu dikkatlice tasarlanmış çalışma, yalnızca bilim camiasında değil aynı zamanda otistik çocukların aileleri ve bu yıkıcı bozukluk için yeni terapiler geliştirmeye istekli olan şirketler arasında da çok fazla ilgi ve heyecan topladı. Jonathan ve annesi de bu çalışmadan haberi olanlar arasındaydı ve bana psikolojik ve mide-bağırsak şikâyetlerinin azalmasına yardımcı olması için Jonathan'a dışkı mikrobiyal nakil işleminin

yapılmasının veya probiyotik kullanmasının uygun olup olmayacağını sordular.

Onlara OSB bulunan hastalarda sürmekte olan bazı çalışmaların, önümüzdeki birkaç yıl içinde sorularını kesin olarak cevaplayabileceğini açıkladım. Otizm spektrumundaki hastaların tek bir alt grubu bile bu terapilerle düzelme gösterdiği takdirde bu muazzam bir bilimsel atılım olacaktır. Ancak bu sonuçlar ortaya konmadan önce bile, Jonathan'ın şikâyetlerinden bazılarını hafifletmek için önerebildiğim birkaç şey vardı. Jonathan'ın mide-bağırsak sorunlarına katkıda bulunan çeşitli faktörler olduğunu unutmamak gerek. İlk olarak, yiyeceklerini tadından çok dokusuna göre seçiyordu, bu da birçok bitki temelli gıdadan kaçınarak oldukça sınırlı bir beslenme şekli uygulamasına yol açmaktaydı. İkincisi, çok fazla işlenmiş yiyecek tüketiyordu. Üçüncüsü, yüksek kaygı düzeyleri ve stres duyarlılığı, gastrointestinal kasılmaları ile sıvı salgılamasını değiştiriyor ve bağırsaklarının geçirgenliğini artırıyordu.

Tedavi planım hem beynini, hem de bağırsaklarını hedef alıyordu: Diyetisyenimiz, Jonathan'ın kısıtlı çeşitliliğe sahip beslenme şeklini yavaş yavaş, hepsi farklı laktobasil ve bifidobakteriler içeren meyve, sebze ve mayalı ürünler (fermente süt ürünleri, probiyotikle zenginleştirilmiş içecekler, kimçi, lahana turşusu, farklı peynirler) gibi besinleri kapsayan daha dengeli bir yapıya dönüştürmesinde ona yardımcı oldu. Kabızlığını tedavi etmek için az miktarda ravent kökü veya aloe vera preparatları gibi bitkisel müshilleri denemesini önerdim. En önemlisi, Jonathan'a karından nefes alma gibi kendi kendine rahatlama egzersizlerini öğrettik, fobileri ve kaygıları nedeniyle gittiği bilişsel davranışçı terapiye devam etmesini özellikle tavsiye ettik.

Jonathan iki ay sonra kontrole geldiğinde, sindirim sistemi ile ilgili yakınmaları epey düzelmişti. Yemek istediği gıdaları çeşitlendirmişti ve tuvalete çıkma alışkanlığı normale dönmüştü. Artık kafasını bağırsaklarındaki kötü ruhlu parazitlere takmıyordu, bunun yerine beslenmesinin

bağırsak mikrobiyotasının davranışlarını nasıl etkileyebildiğini ve bu etkileşimin sindirim şikâyetlerini nasıl azaltabileceğini anlamaya daha çok ilgi duymaktaydı.

Yeni Bir Duygu Kuramına Doğru

Bağırsak mikroplarının ve duyularının karmaşıklığını ve bunların beyin üzerindeki etkilerini henüz kimse bilmiyorken, 19. yüzyılın tanınmış iki bilim insanı, ilk kapsamlı duygu kuramını ortaya koydu. 1880'lerin ortalarında, Amerikalı filozof, psikolog ve doktor William James ile Danimarkalı doktor Carl Lange, duyguların vücut duyularının bilişsel değerlendirilmesinden kaynaklandığını öne sürdü. Yani kalbin hızlı bir şekilde atması, midenin guruldaması, kalın bağırsakların spazm şeklinde kasılması veya hızlı nefes alıp verme gibi, yoğun faaliyet gösterdiklerinde organlarımızdan gelen bedensel uyarı alıcı bilgiler, duyguları oluşturur. James-Lange duygu kuramı denilen bu kuram, psikologlar arasında meşhur bir teori olmakla birlikte günümüzde çok az kişi duyguların *tamamen* bedensel duyumlardan kaynaklandığına inanmakta.

1927'de, Harvard Üniversitesi'nden tanınmış fizyolog Walter Cannon, çevresel uyaranlara karşı amigdala ve hipotalamus gibi beynin belirli bölgelerinde oluşan aktivitenin duygusal deneyimi yarattığına dair çok sayıda ampirik veri kullanarak oluşturduğu beyin tabanlı bir kuram önermiş ve bununla James-Lange kuramına karşı gelmişti. Günümüzde bu beyin bölgelerinin gerçekten de duyguların üretilmesinde çok önemli olduğunu artık biliyoruz ancak o dönemde Cannon'un elinde beyin görüntüleme araçları yoktu. Bu nedenle beyindeki kimyasal ve sinir iletisi ile gerçekleşen geribildirim sistemleri hakkında bilgi sahibi olamazdı. Bağırsakların ve bağırsak mikroplarının bu bedensel uyarılara duyarlı sistemdeki belirgin rolü hakkında herhangi bir fikri olması da imkânsızdı.

Antonio Damasio ve Bud Craig gibi günümüz nörobilim insanlarının hem beyin, hem de bedenle ilgili duyumsal ve uygulayıcı bileşenleri içeren beyin-gövde döngüleriyle ilgili anatomik temelli kuramları ortaya koymasıyla eski kuramlar yerini duygularımızın nasıl oluştuğuna ve değişime uğradığına ilişkin birleşik bir kavrama bıraktı.

Craig, vücuttan beyne bilgi taşıyan yollardaki nöroanatomiyi ya da bedensel uyarı alıcı bilgileri kapsamlı bir şekilde inceledi. Bu çalışmalara dayanarak, her duygunun birbirine yakından bağlı iki bileşeni olduğunu öne sürdü: duyusal bileşen (içten gelen hisler gibi) ve bir eylem bileşeni (bağırsak tepkileri gibi). Duyusal bileşen, mide-bağırsak kanalı da dâhil olmak üzere, vücudun çeşitli yerlerinden gelen sayısız sinir sinyallerinin insular kortekste oluşturduğu, bedenin uyarı alıcı görüntüsüdür. Bu görüntü daima bir eylemle, beyindeki farklı bir bölgeden, singulat korteksten vücuda gönderilen bir motor tepki ile bağlantılıdır. Bu, vücut ve beyin arasında dairesel bir döngü oluşturur. Craig'in kuramına göre, her duygunun amacı tüm organizmanın dengesini korumaktır.

Nörolog ve yazar Antonio Damasio, yazdığı üç kitapta sunduğu somatik işaretleyici hipotezini *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain*'de (*Descartes'ın Yanılgısı: Duygu, Akıl ve İnsan Beyni**) şık bir şekilde formüle etti. Damasio'nun kuramına göre, beyinden gövdeye ve gövdeden beyne iletilen sinyallerden oluşan vücut döngülerimiz vardır. Vücudun duygusal bir duruma tepkisi ile ilgili olan bu bilgiler, kaslarda gerilme, kalp atışında hızlanma ve sığ nefes alma gibi bedensel durumların zengin, bilinçdışı anıları olarak saklanır. Şaşırtıcı bir şekilde, Damasio teorisinde, mide-bağırsak kanalının bu süreçteki belirgin rolü hakkında çok az şey söylemiş olsa da öncü çalışması ve yayınları, duygular ve duygulara ilişkin hislerimizle ilgili biyolojik anlayışımızı kökten değiştirdi.

* Varlık Yayınları, 1999.

Beynin "saklı adası" yani bir sonraki bölümde ayrıntılı olarak bahsedeceğimiz insular korteks, bu somatik işaretleyicinin bilgisini yeniden bulup çıkarabilir. Beynimiz, canlı duyguları hissederken nasıl hissettiğimizin, bizi tepki vermeye iten dürtüler de dâhil, düzenlenmiş video kliplerini tekrar ortaya çıkarabilir. Ayrıca, uzun beyin-bağırsak döngüsüne girmeksizin tiksinti, mutluluk ve şiddetli arzu gibi durumları oluşturmak için arşivlenmiş video klipleri de hafızadan çıkararak kullanabilir. Böylece, yetişkin olarak bir duygu yaşadığımızda beyin, vücutta gerçekte neler olduğunu tarif eden duyuları hissetmeye gerek görmez. Bunun yerine, duygu üretmek için duygusal videolar kütüphanesine erişerek bulduğu bir ipucuna göre yanıt verir. Bu kütüphanedeki videolar, bebeklik veya ergenlik dönemindeki gerçek bağırsak tepkileri olarak kaydedilmiş olabilir, örneğin öfke duygusu ile ilişkili bağırsak kasılmaları gibi. Bunlar bağırsak duyusu olarak beyne geri bildirilirler ve kütüphanede mide bulantısı, kendini iyi hissetme, doymuşluk, açlık ve daha fazlası gibi içten gelen hisler olarak depolanırlar. Bu bağırsak duygularına bütün bir ömür boyunca ânında ulaşılabilir.

Son on yıl içinde, bağırsaklardaki mikroplar ile bunların bağırsaklarla ve beyinle olan etkileşimleri konusunda hızla artan bilgiler, bizi bu modern kuramları genişletmeye ve bağırsak mikrobiyotasını önemli bir üçüncü bileşen olarak kapsamlı bir kuramın içine dâhil etmeye zorluyor. Bu teori, beyin tabanlı temel duygusal devrelerimizin genetik olarak belirlendiğini, doğumda var olduğunu ve erken yaşlarda epigenetik olarak düzenlendiğini varsayar. Bununla birlikte, duyguların ve bağırsak tepkilerinin tam olarak gelişmesi, bir ömür boyu süren kapsamlı bir öğrenme sürecini gerektirir. Bu süreçte beyin-bağırsak-mikrobiyom sistemimizi eğitir ve ince ayarlar yapmayı sürdürürüz. Kendimize özgü olan kişisel gelişimimiz, yaşam tarzımız ve beslenme alışkanlıklarımızın tümü duygu üreten makinelerimize ince ayarlar yaparak beynimizde son derece kişisel bilgileri depolayan geniş bir veritabanı oluşturur.

ŞEKİL 5. BAĞIRSAK MİKROBİYOMU-BEYİN EKSENİNİN DIŞ DÜNYA İLE YAKIN İLİŞKİSİ

Bağırsak-beyin ekseni sadece vücudun düzenleyici döngüleri (bağışıklık ve endokrin sistemleri) ile ilgili olmakla kalmaz, aynı zamanda çevremizdeki dış dünya ile de yakından ilişki hâlindedir. Beyin çeşitli psikososyal etkilere yanıt verirken, bağırsaklar ve bağırsak mikrobiyomu yediklerimize, aldığımız ilaçlara ve bulaşıcı organizmalara karşılık yanıt verir. Tüm sistem bedenimizin içinden ve dış dünyadan gelen büyük miktardaki bilgiyi bütünleştiren bir süperbilgisayar gibi çalışır. Böylece sindirim ve beyin işlevleri ideal bir şekilde gerçekleştirilmiş olur.

Sonuçta bağırsak mikrobiyotamız bu süreçte kritik bir rol oynayarak çok kişiselleştirilmiş duygu kalıplarını oluşturabilmemizi sağlar. Bu mikroplar duygularımıza öncelikle ürettikleri metabolitler aracılığıyla etki eder. Bağırsakta yaklaşık 8 milyon mikrobik gen bulunur, bu sayı insan genomundan 400 kat daha fazladır. Daha da şaşırtıcı olan, biz insanlar genetik olarak çok az farklılık gösteririz ve genlerimizin yüzde 90'ından

fazlası ortaktır ancak bağırsaklarımızdaki mikrobik genlerin çeşitliliği çarpıcı bir şekilde farklılık gösterir; sadece yüzde 5'i herhangi iki insanda ortaktır. Bağırsak mikrobiyomu, beyin-bağırsak duyguları üreten makinelerimize yepyeni bir karmaşıklık ve fırsatlar boyutu kazandırır.

Bağırsak mikrobiyotamızın duyguları hissetmemizdeki yeri çok önemli olduğu için stres, beslenme şekli, antibiyotikler ve probiyotikler gibi mikrobiyotanın metabolizmasını değiştiren herhangi bir şey, prensip olarak duygu oluşturan devrelerin gelişimini ve tepkisini değiştirebilir. Örneğin, duygusallıkla ilintili olarak dünyanın değişik bölgelerinde yaşayan insanlarda gördüğümüz farklılıklar, beslenme tarzı ve bağırsakların mikrobik işlevindeki coğrafi farklılıklarla ilişkili olabilir mi? İleri sürülen bu yeni duygu kuramı doğruysa, cevap evet demektir. Bu tür bağlantıları doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulsa da, şunları söyleyebiliriz: Duyguların özü bağırsaklardan ve vücudun diğer bölümlerinden tamamen izole edilmiş bir kavanozdaki hayali bir beyinde bile muhtemelen üretilebilirken, böyle bir beynin duygusal deneyim repertuarı çok fazla olmayacaktır. Bağırsakların ve buraya yerleşik mikrobiyomun, duygularımızın yoğunluğunu, süresini ve benzersizliğini belirlemede büyük bir rol oynadığını düşünüyorum.

7

SEZGİSEL KARAR ALMAYI ANLAMAK

Hayatta aldığımız kararların birçoğu mantığa dayalı olup, düşünceli ve dikkatli bir değerlendirmenin ürünüdür. Öte yandan, gerçek bir analiz yapmadan veya akıl yürütmeden seçimler yaptığımız da olur. Bu tür seçimler çoğu zaman bilinçli bir farkındalık olmadan yapılır; ne yiyeceğinize, ne giyeceğinize ya da hangi filmi seyredeceğinize karar verirken olduğu gibi.

2002'de Nobel Ekonomi Ödülü'nü kazananlardan biri olan psikolog Daniel Kahneman, çok satan *Thinking, Fast and Slow* (*Hızlı ve Yavaş Düşünme*[*]) adlı kitabında sezgisel karar almanın "[yaptığımız] birçok seçim ve kararın gizli mimarı" olduğunu öne sürer. Sizin için en iyi olanın kararını verebilmenin, rasyonel düşüncenin aksine, sezgiye ya da içinizden gelen sese bağlı olduğu fikri insanın doğasında vardır.

Aslında, bu tür rasyonel olmayan karar verme, benim hayatımda merkezî bir rol oynamıştır. On yedi yaşındayken okul çıkışlarında ailemizin Bavyera Alpleri'ndeki şekerleme dükkânında çalışırdım. Burası İtalya'dan sadece birkaç saat mesafede, büyük bir kayak ve yürüyüş alanının ortasında, muhteşem manzaralı ve huzurlu bir yerdi. Dükkânı

* Varlık Yayınları, 2016.

büyük dedem 1887'de kurmuştu ve o zamandan beri de ailem işletmekteydi. Buluğ çağındayken, her türlü kutlama ve benzeri olaylar için kekler, çörekler yapardım ve özellikle pastaları fantazi çikolatalarla egzotik şekil ve boyutlarda süslemeyi çok severdim. Bazı kokuları farklı mevsimler ve bayramlarla ilişkilendirmeyi burada öğrendim; yiyecekler, bağırsaklar ve beyin arasındaki karmaşık diyaloğu inceleyeceğim gelecekteki kariyerim için (bilinçli bir şekilde farkında olmadan) temeli belki de bu dükkânda atmıştım.

Üniversite eğitimim hakkında karar verme zamanı gelince, beşinci nesil bir şekerlemeci olmak ile bilim ve tıpta kariyer yapmak arasında aylarca gidip gelmiştim. Bir tarafta, köklü ve kârlı bir işi devralma, birbiriyle yakın ilişkiler içinde olan bir topluluğa bağlı kalma, arkadaşlarımın ve ailemin yanında yaşama ve boş zamanımı şehrin güzel manzarası içinde keyifle geçirme gibi ilgi çekici şeyler aklımı çeliyordu. Ayrıca hep onur verici aile geleneğini benim devam ettirmemi planlayan babamın beklentileri de vardı. Öte yandan, beni tamamen farklı bir yöne doğru çeken şeyleri de hissediyordum: geleneklerin ve tekdüzeliğin reddi; özellikle psikoloji, felsefe ve bilimle ilgili kitaplara karşı büyük bir sevgi ve zihnin bilimsel temelleri hakkında doymak bilmeyen bir merak gibi. Artı ve eksilerin bir listesini yaptığımda karar vermeyince, hayatımda belki de ilk kez, içimden gelen hislere kulak verdim.

Sonuçta, babamı büyük hayal kırıklığına uğratarak, aile işimizi bırakmaya ve Münih'te üniversiteye başlamaya karar verdim. Yıllar sonra tıp fakültesini bitirdiğimde, kabul edilmek için herkesin can attığı Münih Üniversite hastanesinde ihtisas yapma teklifini reddedittim ve içimden gelen başka bir içgüdüsel karar, beni evimden ve Almanya'da üniversite profesörlüğü kariyerine giden yoldan uzaklaştırmış oldu. Almanya'dan ayrılıp Los Angeles'ta Ülser Araştırma ve Eğitim Merkezi CURE (Center for Ulcer Research and Education) adlı araştırma enstitüsüne katıldım. Bu merkez, bağırsak-beyin diyaloğu hakkında bilgi edinmek isteyen, dün-

yanın her yerinden araştırmacıların Mekke'si olmuştu. Laboratuvardaki ilk birkaç günün ardından, mezbahadan topladığımız domuz bağırsaklarından elde ettiğimiz çeşitli molekülleri saflaştırıp bunlarla ilgili deneyler yaparken, yeni işimin geride bıraktığım çikolata fabrikasının çekiciliğinden epey uzak olduğunu anlamıştım.

Bununla birlikte, işimin sadece bağırsaklarla sınırlı olmadığını yavaş yavaş fark ettiğimde, yaptığım bilimsel araştırmalara hayran kalmaya başlamıştım: Domuz bağırsağından izole ettiğimiz sinyal moleküllerinin aynısından beyinde de vardı ve bunlar her türden bitki, hayvan, egzotik kurbağa ve inanmayacaksınız belki ama bakteriler tarafından bile iletişim kurmak için kullanılıyordu ve bilim dilince buna canlı türler arası mesajlaşma denir. O zamanlar, beyin ile bağırsak arasındaki iletişimin tıptaki kariyerimin geri kalan bölümünde bilimsel ilgimi böylesine yoğun şekilde işgal edeceğini bilmiyordum.

İçimden gelen hisler hayatım üzerinde derin etkiler yapmışken, aslında aldığım riskler o denli yüksek değildi. Bahsettiğim yıllarda farklı yolları keşfetmem için önüme çeşitli fırsatlar çıkmıştı; seçtiğim herhangi birinden memnun kalma olasılığım vardı. Ancak başkaları için, içlerinden gelen sesi dinleyerek karar vermek, bir ölüm kalım meselesi olabilir.

26 Eylül 1983'te Sovyet Hava Savunma Güçleri'nde genç bir nöbetçi subay olan Stanislav Petrov, Sovyet uyduları yanlışlıkla SSCB'e doğru beş adet ABD balistik füzesinin geldiğini tespit ettiğinde Moskova'nın dışında bir sığınakta konuşlanmış vaziyetteydi. Alarm seslerinin duyulmasına ve bir ekranda "SALDIRIYA KARŞI FÜZEYİ FIRLAT" yazısı belirmesine rağmen alarmın yanlış çaldığını ve bir füze saldırısının üzerlerine geldiğini doğrulamayı reddeden çok kritik bir karar verdi. Böyle bir durum karşısında (askeri meslektaşlarının birçoğunun yapmış olabileceği gibi) "rasyonel" prosedürleri yerine getirmiş olsaydı, misilleme olarak bir füze fırlatabilir, bunun ardından da Amerika bir misilleme yapabilirdi. Tüm bunların milyonlarca insanın ölümüyle sonuçlanma ihtimali oldukça yüksekti.

Petrov, başlangıçta bu kararı almasında beş füze tarafından gerçekleştirilen bir saldırının mantıklı gelmediği gibi bazı akılcı açıklamalarda bulundu. ABD füze saldırısı yapacak olsa bunu yüzlerce füze ile devasa bir şekilde yapardı. Dahası, füze algılama sistemi yeni kurulmuştu ve Petrov'a göre henüz tamamen güvenilir değildi. Sonunda, yer radarı saldırıyı doğrulamadı.

Bununla birlikte, 2013'te yapılan bir röportajda, artık konuyla ilgili olarak dürüst bir şekilde konuşmak daha güvenli olduğu bir zamanda, Petrov alarmın hatalı olduğundan hiçbir zaman emin olmadığını ancak kararını "içinden gelen tuhaf bir his" doğrultusunda verdiğini söyledi.

Tüm dünyada insanlar, içlerinden gelen kararları benzer şekilde dile getirirler. Burada hangi tür kararın alındığı önemli değilmiş gibi görünmektedir: siyasi, kişisel ya da mesleki, kiminle evleneceği, hangi kolejde okuyacağı, hangi evin alınacağı, vs. Başkanlar danışmanlarını dinledikten ve masadaki seçenekleri dikkatli bir biçimde tarttıktan sonra, milyonlarca insanı etkileyen savaş ve barışla ilgili kararları alırken, sonuçta içlerinden gelen sesi dinlerler. Eğer konu önemliyse insanlar içlerinden gelen sese kulak verirler.

İçimizden gelen duygular ve sezgiler aynı madalyonun iki yüzü olarak görülebilir. Sezgi, hızlı ve hazır kavrayış yeteneğidir. Çoğu zaman bir şeyleri akılcı düşünce veya çıkarım olmaksızın, anında kavrar veya bilirsiniz. Bir işin içinde bit yeniği varsa bunu hissedersiniz. Bir yabancıya hemencecik kanınız kaynadığında bunu hissedersiniz. Televizyona çıkan karizmatik politikacının insanların gözünün içine baka baka yalan söylediğini şıp diye anlarsınız. İçimizdeki duygular, erişebildiğimiz yoğun ve sıklıkla derin kişisel bilgeliği yansıtır ve ailemizin, yüksek maaşlı danışmanların ve kendini uzman ilan eden kişilerin veya sosyal medyanın verdiği tavsiyelerden çok bu duygulara güveniriz.

O hâlde içimizden gelen bu his nedir? Biyolojik temeli nedir? Bağırsaklardan kaynaklanan sinyallerin bu duyguların oluşumundaki

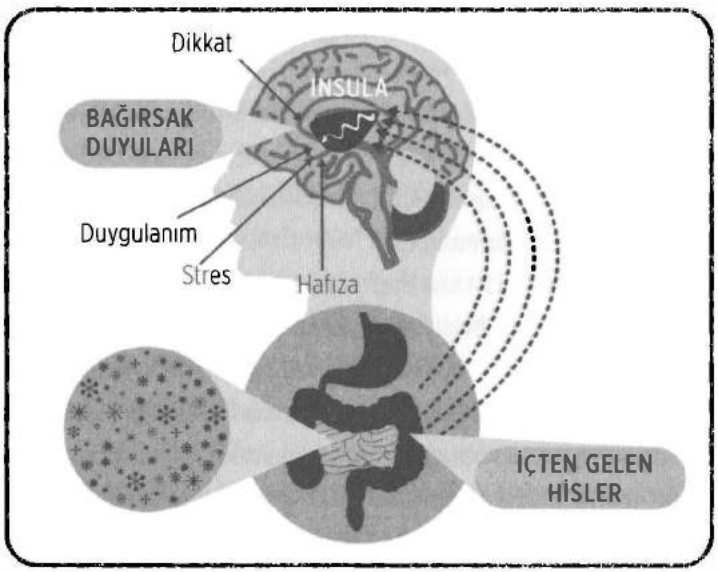
rolü nedir? Başka bir deyişle, içimizden gelen his ne zaman duygusal bir his hâline gelir?

Bu soruların yanıtlarının bazıları beynimizin vücudumuzu ve vücudumuzun beynimizi dinlemesini sağlayan devreler ile ilgili bildiklerimize katkı yapan nöroanatomist Bud Craig'in olağanüstü eserinde bulunabilir. Yeni çıkan "*How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self*" [*Nasıl Duygulanırsınız? Nörobiyolojik Benliğinizle Bir Etkileşim Anı*] adlı kitabında yer alan fikirleri, beynin bağırsakları ve bağırsaklarda yaşayan mikropları nasıl dinlediğini araştırmamda bana önemli katkılarda bulunmuştur.

Beynimizin günde 24 saat, haftada 7 gün bağırsak duyguları şeklinde aldığı çok miktarda bilgiyi kullanarak oluşturduğu karmaşık nörobiyolojik süreç, uyanık olduğumuz anlarda, lezzetli bir yemek yedikten sonra veya uzun süreli açlığa katlanırken nasıl *hissettiğimize* dair öznel deneyimlerin temelini oluşturur. Bağırsak mikrobiyotamızın gevezeliği de dâhil olmak üzere, bağırsaklardan gelen kesintisiz interoseptif (iç organlara ait) bilgi akışının içimizden gelen duyguların oluşumunda önemli bir rol oynayabildiğini, böylece duygularımızı etkilediğini gösteren kanıtlar giderek artmaktadır.

Duygular (içinizden gelen hisler de dâhil olmak üzere) beyninizin algısal belirginlik (dikkat) sistemine (*salience system*) girip bundan yararlanan duyu sinyalleridir. Psikolojide belirginlik adı verilen kavram, çevredeki bir şeyin, önemli ve fark edilir şekilde belirgin olduğu için kişinin dikkatini çekebilme ve bu dikkati üzerinde tutabilme düzeyine verilen addır. Elinizdeki kitabın bu bölümünü okurken başınızın etrafında dönen bir arı, özellikle de arının potansiyel bir tehdit oluşturması nedeniyle, dikkatinizi kitabın içeriğinden daha fazla çekebilir. Dışarıda gök gürültülü fırtına da benzer şekilde dikkatinizin kitaptan uzaklaşmasına neden olabilir, buna karşın odada çalmakta olan düşük sesli müzik veya dışarıdan gelen hafif bir esinti sesi fark edilmeyebilir. Beynin algı-

sal belirginlik sistemi, vücudumuzdan ya da çevreden gelip gelmediğine bakmaksızın, dikkatimizi çektiği ve bilincimize girdiği anda her türlü sinyalin önemli olup olmadığını değerlendirir.



ŞEKİL 6. BEYİN, BAĞIRSAK DUYULARINI KULLANARAK İÇTEN GELEN HİSLERİ / BAĞIRSAK HİSLERİNİ NASIL OLUŞTURUR?

Bağırsaklardan ve bağırsak mikrobiyomundan kaynaklanan kimyasal, bağışıklıkla ilgili ve mekanik sinyaller bağırsak duvarındaki geniş bir reseptör dizisi tarafından kodlanarak sinir (özellikle vagus siniri) ve kan dolaşımı yoluyla beyne gönderilir. Ham durumdaki bu bilgileri insular korteksin arka kısmına iletilir ve daha sonra işlenerek diğer pek çok beyin sistemi ile bütünleştirilir. Bu bilgilerin çok küçük bir bölümünden içimizden gelen hisler olarak haberdar oluruz. Bağırsaklardan kaynaklanıyor olsalar da bağırsak hisleri hafıza, dikkat ve duygulanım gibi başka birçok etkenin birleşmesiyle oluşturulur.

Bağırsak duyuları (bulantı, kusma ve ishal vs) ile ilgili dikkat çekiciliği yüksek olan olaylara genellikle duygusal rahatsızlık hissi ve bazen de ağrı

eşlik ederek, dikkat etmemiz ve davranışsal bir tepki vermemiz gereken önemli bir şeylerin gerçekleşmekte olduğunu bize bildirir. Bununla birlikte, içimizden gelen hisler, olumlu bağırsak duyularına da eşlik edebilir, güzel bir yemekten sonra hoşnut olma ve doymuşluk hissetme ya da midenin tamamen rahatlamış olmasından duyulan keyifli bir his gibi. Beyninizin belirgin (dikkat çekici) olarak değerlendirdiği eşik, genleriniz, hayatınızın erken dönemlerindeki yaşantı deneyimlerinizin kalitesi ve doğası, o anki duygusal durumunuz (daha endişeli olduğunuzda, bu eşik daha düşük olacaktır), bedeninizden gelen duyulara karşı farkındalığınız ve hayat boyu edindiğiniz duygusal anlara ait sayısız hatıra gibi birçok faktörden etkilenir. Ancak, sindirim sistemimizden kaynaklanan sinyaller göz önüne alındığında, algısal belirginlik sisteminizin çoğu zaman bilinçli farkındalık düzeyinin altında çalıştığını unutmayın. Her gün trilyonlarca duyusal sinyal, bağırsaklarınızdan yola çıkarak beyninizin algısal belirginlik ağında işlenir, ancak çoğunun farkına bile varmazsınız. Bu sinyaller bilinçaltınıza süzülerek yüzeyin altında kalmayı sürdürür.

Algısal belirginlik sistemi, bu sinyallerden hangisinin bilinçli olarak algılanan içten gelen bir his hâline geleceğine nasıl karar verir? Bu süreçte önemli rol oynayan bir beyin bölgesi, beynin belirginlik ağının merkezi olan insular kortekstir. Bu bölgenin bulunduğu yer temporal korteksin (şakak lobunun) altına saklanmış "gizli bir ada" olduğu için buraya insula adı verilmiştir. İleriyi gören bir sinirbilimci olan Bud Craig'in oluşturduğu çığır açan kavramlara ve zengin bilimsel verilere dayanan bir kuramda, beynimizdeki bu gizli adanın farklı bölgelerinin, iç organlara dair bilgileri kaydetme, işleme, değerlendirme ve yanıt vermede belirli roller oynadığı düşünülmektedir. Beynin bu devasa işi nasıl becerdiğine ilişkin mevcut anlayışa göre, vücudumuzun birincil imgesinin temsili beyin denen beynin en alt kısmındaki çekirdekler ağında ilk önce kodlanır. Buradan bu bilginin büyük kısmı insula korteksin arka bölümüne ulaşır. Bu imgeye ilişkin oradaki algımız, vücudumuzdaki her hücrenin

durumunu yansıtan ancak çıplak gözle zar zor görülebilen kumlu bir siyah-beyaz resme benzer. Aslında, beynimiz bu bilgilerle ilgili yorumlarımızla pek de ilgilenmez, bu yüzden bu ham görüntü, izleme zevkimiz için oluşturulmaz. İçindeki bilgiler esas olarak beynin bilginin çıktığı vücut bölgesine (örneğin bizim durumumuzda mide-bağırsak kanalına) yaptığı rutin, kararlı durum geri bildirimiyle ilgilidir. Teorik olarak, National Security Agency (Ulusal Güvenlik Teşkilatı) de verileri aynı şekilde ele alır. Mükemmel bir dünyada, güvenlik teşkilatında çalışanları telefon görüşmelerini, internet kayıtlarını ve seyahat bilgilerini mercek altına almak için alarma geçirecek kadar önemli bir eşik aşılmadıkça, kimse teşkilatın depoladığı bilgilere erişmek için uğraşmaz.

İnsuladaki iç organlara ait görüntü daha sonradan filmlerdekine benzer şekilde montajlanır, renklendirilir ve son düzenlemeler yapılır. Craig'in vücudunuzun iç organlara ait görüntüsünün "yeniden gösterimi" olarak adlandırdığı şey, profesyonel fotoğrafçılıkta uygulanan işlemlerle karşılaştırılabilir. Photoshop'u kullanan bir fotoğrafçı gibi, beyin de görüntünün kalitesini ve keskinliğini artırmak için duygusal, bilişsel ve dikkatle ilgili araçları ve önceki deneyimlerin hafızadaki veri tabanlarını kullanır. Düzenleme ilerledikçe, beynin dikkatle ilgili ağları işin içine daha fazla girmeye başlayarak görüntünün daha fazla farkına varmamızı ve onu motivasyonel durumlarla ilişkilendirmemizi sağlar; yani, üretilen duyguya tepki olarak bir şeyler yapmaya yönlendirilmiş oluruz. Burası iç organlardan gelen duyularımızın ve tat alma ile ilgili deneyimlerimizin beynimizde gönderildiği yerdir, yemek yeme ya da yememe, dinlenme ya da iş yapma, enerjinizi saklama ya da tüketme ihtiyacı hissetmenize olanak tanır. Bu süreç insula bölgesinin ön kısmına ulaştığında, görüntü, tüm vücudumuzun durumunu tanımlayan ve benlik duygumuza bağlandığımızı bilen bilinçli bir hissin tüm özelliklerine sahip hâle gelir: kendimizi iyi hissetmek; midemizin bulanması; susadığımızı, acıktığımızı ya da doyduğumuzu duyumsamak; rahatlamış

hissetmek ya da sadece kendimizi kötü hissetmek. Nörobiyolojik açıdan, bunların tümü içimizden gelen, gerçek bağırsak hislerimizdir. Bu süreçte merkezî bir rol oynamasına rağmen insulanın bu önemli görevi tek başına yerine getirmediğini, beynin introseptif (iç organ duyularıyla ilgili) ağı içeren diğer bölgeleriyle yakın iletişim içinde bulunduğunu aklımızdan çıkarmamalıyız. Bu ağ beynin sapında ve beyin korteksinde yer alan bazı çekirdekleri kapsar.

Peki ama bir ömür boyu biriktirdiğimiz sayısız içten gelen hisle beynimiz ne yapar? Evrimin, inanılmaz derecede karmaşık bir veri toplama ve işleme sistemiyle ortaya çıkıp, sonrasında toplanan bilgileri çöpe atması o kadar mantıklı gelmiyor. İçten gelen hislerin saklandığı bu kütüphane, her birimizle ilgili günün her saniyesi ve yılın 365 günü toplanan muazzam miktarda kişisel ve dikkat çekici bilgiden oluşur. Günümüzde geçerli olan bilimsel düşünce, bu bilgilerin firmalar ve devlet kurumları tarafından oluşturulan veri toplama sistemlerine benzeyen ve katlanarak büyüyen bir veritabanında saklandığı yönündedir. Beynimizde toplanan veriler, son derece kişisel deneyimler, motivasyonel dürtülerimiz ve bu deneyimlere karşı beynimizin doğumdan beri, hatta belki annemizin rahmindeyken oluşturduğu duygusal tepkilerimiz ile ilgilidir. Çoğu kişi bu sürece çok fazla dikkat etmemiş veya etkileri hakkında düşünmemiş olsa da bunun içten gelen hisse dayalı karar verme ile yakından ilgili olduğunu göreceğiz.

Bu depolanmış bilgiler, hayatımız boyunca yaşadığımız sayısız olumlu ve olumsuz duygusal durumu temsil eder. Örneğin, duygusal anılar aldığımız kararların olumsuz sonuçları ile ilişkili olabilir; Manali'de yaşadığım korkunç karın ağrısı ve ishal gibi. Bu veritabanı, iş görüşmesinden önce midemizde hissettiğimiz o tuhaf duyguyu ya da gerçekten öfkeli olduğumuzda veya kişisel olarak hayal kırıklığına uğradığımız zaman göbek deliğimizde oluşan düğümleri arşivler. Bu işaretler lezzetli bir yemek ya da romantik sevginin yaşattığı yoğun hisler veya kendini güçlü hissetme gibi duygulara da eşlik edebilir.

Kişisel Farklılıklar

İç organlardan gelen uyarılarla duygusal zekâ arasındaki ilişkiyi incelemek üzere tasarlanmış bir deneyde denek olduğunuzu düşünün. Bir beyin tarayıcısının altına uzanıp, kulaklık takıyorsunuz ve sol orta parmağınızı kalp atışlarınızı izleyen bir pedin üzerine koyuyorsunuz. Sağ eliniz, üzerinde iki düğme bulunan başka bir pedin üzerinde. Tarayıcı beyin aktivitenizi izlerken, kulaklıktan onarlı diziler hâlinde bip sesi duyuyorsunuz. Her on bip sesinden sonra bir duraklama oluyor ve bu aşamada sizden bir seçim yapmanız isteniyor: Bip seslerinin kendi kalp atışlarınızla aynı zamanda olduğunu düşünüyorsanız bir düğmeye, bip seslerinin kalp atışlarınızla eş zamanlı olmadığını düşünüyorsanız diğer düğmeye basacaksınız. Deney boyunca bu dizilerin tekrarlandığını işiteceksiniz, bazen kalbinizle uyumlu, bazen de uyumsuz bir şekilde. Farkı söyleyebileceğinizi düşünüyor musunuz?

Bu deney birkaç yıl önce dokuz kadın ve sekiz erkek üzerinde yapıldığında, dört katılımcı bip seslerinin kalp atışları ile eşzamanlı olup olmadığından son derece emin olduklarını belirttiler. Her seferinde farkı tam olarak hissedebiliyorlardı. İki denek gerçek anlamda "kalp körüydü"; seslerin kalp atışlarıyla aynı anda gelip gelmediğine dair hiçbir fikirleri yoktu ve yalnızca rastgele tahmin yürütebiliyorlardı. Diğer denekler bu ikisinin arasındaydı.

Beyin taramaları, katılımcıların hepsinin bazı beyin bölgelerinde, özellikle de sağ frontal insulada önemli aktivitelerin oluştuğunu gösterdi. Kalp atışlarını en iyi takip edebilen denekler en fazla beyinsel aktiviteyi gösterenlerdi. En önemlisi, bunlar, empati düzeylerini araştırmak için yapılan standart bir ankette en yüksek puanı alan kişilerdi. Kendi kalp atışlarınızı izlemede ne kadar iyiyseniz, insani duyguların ve içten gelen hislerin tümünü de o kadar iyi yaşıyorsunuz demektir. İç organlarınızın ne denli farkındaysanız, duygusal açıdan o kadar uyumlu olursunuz.

Bu araştırma kalpteki duyumlara odaklanarak yapılmış olsa da, bağırsak duyularının farkında olmaya da aynı şekilde uyarlanabileceğinden şüphem yok.

Erken Gelişim

İçimizden gelen hislerin (bağırsak hisleri) ve ahlaki sezgilerin kaynağı pek çok şeyle, her şeyden çok da yiyeceklerle ilgilidir. Açlık, hayatta kalma ile ilgili erken gelişen bir duygudur. Bu duygu, daha sonraları ahlaksal doğru ve yanlış anlayışınız da dâhil olmak üzere hayatta yaşadığınız tüm içten gelen hislere temel oluşturur.

Bunu bir hikâye ile açıklayayım. Geçenlerde eşim ve ben, yakın arkadaşlarımızı yetişkin kızları ve yedi aylık torunları Lyla ile birlikte bir hafta sonu evimizde konuk ettik. Lyla çoğu zaman mutlu bir bebekti ama aç, yorgun ya da uykuya dalmak üzereyken gülümsemesi gidiyor, keyfi kaçıveriyordu. Yedi aylık bebeklerde bağırsak-beyin ekseninin, özellikle de beynin tam olarak gelişimi ve algısal belirginlik ağı açısından inşa hâlinde olduğunu artık biliyoruz. Dahası, bağırsak mikropları yaşamın üçüncü yılının sonuna kadar tamamen yerleşmezler. Yine de Lyla'nın ilkel belirginlik ağı, açlıkla ilgili içten gelen hislerine göre ayarlanmıştı ve bu, onun istediği sütü elde edene kadar salya sümük ağlamasına neden oluyordu. Beslendikten hemen sonra ise Lyla'nın bu ilk olumsuz içten gelen hissi, yerini doymuşluk ile ilişkili yeni bir içten gelen hissin yol açtığı rahatlama ve hazza bırakmaktaydı.

Vurgulamak istediğim şey şu: Açlık ile ilgili içten gelen hisler, dünyada neyin iyi ve neyin kötü olduğuna dair ürettiğiniz en erken sinyalleri oluştururlar ve doğumda başlarlar. Boş bir mide, yeni doğan bir çocuğun hissettiği ilk olumsuz duygu olabilir ve kontrol edilemeyen bir yiyecek arzusu başlatır. Benzer şekilde, (prebiyotikler ve probiyotiklerle dolu

olan) anne sütünün alınmasından sonraki doymuşluk hissi, muhtemelen hayattaki en eski hissetme deneyimidir. Diğer olumlu içten gelen hisler arasında annenin hafif dokunuşunun (beden algısının bir parçası) yanı sıra sıcaklık ve rahatlatıcı ses sayılabilir.

Bağırsaklarınızdan beyninize gönderilen sinyaller yani bağırsak duyuları bu erken deneyimlerinizde ve dolayısıyla iyiyi kötüden ayırma yeteneğinizde önemli bir rol oynar. Mideniz boşken, acil bir açlık hissi uyandıran ghrelin hormonu salgılar. Bu duyu, güçlü bir motivasyonel dürtü ile birleşince, içten gelen diğer kötü hislerin temelini oluşturur.

İçten gelen hisler, iyi bir yemekten sonra hissedilen doygunluğun verdiği sıcaklık, karın solunumu yaparken göbekte duyulan hoş his veya ailenizin işlettiği şekerleme dükkânındaki çikolata kokusu gibi olumlu duyularla da ilişkilendirilebilir.

Bebeklik döneminde döngüsel olarak açlık veya tokluk hissi (iyi ve kötü) duymak, yaşamın ilerleyen dönemlerinde içten gelen hislere dönüşen, iyi ve kötüye ilişkin ahlaki yargıların temelini oluşturabilir. Başka bir deyişle, bağırsaklarınız bebeklik döneminde ihtiyaçlarınızın ne kadar iyi karşılandığını veya yerine getirilip getirilmediğini kaydetti. Beşiğinde bir saat ağlamaya bırakılan aç bir bebek, dünyayı çabucak kucağa alınıp okşanan ve beslenen bir bebeğe göre çok farklı algılar. Dolayısıyla, içinizden gelen en eski hisleriniz "dünyanın neye benzediği ve bu dünyada yaşamınızı sürdürebilmek için ne yapmanız gerektiği" konusunda bir model oluşturur.

Sigmund Freud, birincil (ilkel) motivasyonel kuvvetlerle ilgili düşüncelerini geliştirirken, aynı şeyleri sezmişti. Bu büyük psikiyatrist, ruhsal ve kişilik gelişimini, psişik gelişimin ünlü "oral" ve "anal" evreleri olan sindirim kanalının "giriş ve çıkış" bölgelerindeki saplantıya bağlamıştı. Ancak Freud, tüm sindirim kanalından ve buradaki yerleşik mikroplardan gelen duyusal bilgilere göre beynin oluşturduğu duyguların önemli katkısını gözünden kaçırmıştı. Bizler de konunun bu yönünü yeni fark etmeye başladık.

Bağırsaklarda büyük yığınlar hâlinde yaşayan mikroplar hayatımızın erken dönemlerinde tanıştığımız bu "iyi" ve "kötü" duygulara nasıl katkıda bulunurlar? Vücudumuzun, kendi hücrelerinden çok daha fazla sayıda, trilyonlarca mikroba ev sahipliği yaptığını hatırlayın. Bu mikroplar, bedeninizin hemen her yerinde, cildinizde, dişlerinizin arasında, tükürüğünüzde, midenizde ve içinizden gelen hislerle en çok ilgili olarak mide-bağırsak kanalında yaşarlar. Bağırsaklarınız, çeşitli düzeylerde beyninizle konuşan binlerce mikrop türüne ev sahipliği yapar.

Bağırsak mikrobiyal ekolojisinin yaşamın ilk üç yılındaki gelişimi hakkında ortaya çıkan kanıtlara dayanarak, bazı ilginç fikirler öne sürebiliriz. Hayvan deneyleri bağırsak mikroplarının, tüm dünyada bebeklerin ağlamadan cıvıldamaya kadar duygusal durumlarını ve gelişimlerini etkilediğini göstermiştir.

Peki, ama nasıl? Bazıları, bunun Valium'a (diyazem) benzer bir şey içeren anne sütü ile ilgisi olduğunu ileri sürmüştür. Tüm yenidoğanlarda bulunan bağırsak mikropları, anne sütündeki kompleks karbonhidratları en iyi şekilde metabolize etmek (yıkıma uğratmak) için uyum sağlamış durumdadır. Bu amaca en uygun olan mikroplardan biri, kaygı azaltıcı Valium ile aynı beyin reseptörlerine etki eden bir madde olan GABA'nın bir metabolitini oluşturan bir lactobacillus türüdür. Böylece bir mikrop, vücut içinde Valium üreterek beynin duyguları oluşturan sisteminin sakinleşmesine ve açlık sancılarını rahatlatarak bebeğin kendisini iyi hissetmesine yardımcı olabilir.

Anne sütü ayrıca hem bebeğin gelişmekte olan bağırsak mikrobiyomu için gerekli olan, hem de bebeğin beslendiği sırada kendini iyi hissetmesine katkıda bulunabilen kompleks şekerleri de içerir. Yenidoğan sıçanlara şekerli su verildiğinde bağırsakta ve ağızda bulunan tatlı tat alıcıları beyin tarafından işlenen duyulara neden olur. Bunlar, ağrıya karşı duyarlılığı azaltan ve muhtemelen kemirgenlerin kendilerini iyi hissetmelerini sağlayan endojen opioid moleküllerinin salınmasına yol açar. Aynı şey insan bebekleri için de geçerli olabilir.

Beynimizi İnsana Özgü Yapan Şey Nedir?

İnsanı özel kılan şey hakkında yapılan tüm konuşmalarda sürekli olarak aynı argümanları duyarsınız. İki ayağımız üstünde, dik olarak yürüyoruz. El başparmaklarımızı avucumuza doğru bükebiliyoruz. Kocaman bir beyne sahibiz. Lisanımız var. Piramidin tepesindeki yırtıcılarız. Fakat beynimizin, içten gelen hisler ve sezgisel karar verme konusundaki tartışmalarımızı en çok ilgilendiren iki özelliği vardır.

Frontal (ön) insula bölgesi ile yakın temasta olduğu prefrontal korteksin (belirginlik ağının merkezi ve içten gelen hislerin yaratıldığı, saklandığı ve yeniden ortaya çıkarıldığı alan) boyutu ve karmaşıklığı bizi diğer türlerden en çok ayıran şeydir. Ön insulanın göreli büyüklüğü bakımından bize en yakın olan hayvanlar, maymun kuzenlerimizin bazıları, özellikle gorillerin bazı türleri, balinalar, yunuslar ve fillerdir. Bu türlerin hepsi gelişmiş duygusal, sosyal ve bilişsel beyin yetenekleri ile olduğu kadar Animal Planet kanalındaki popülerlikleri ile de bilinirler.

Bununla birlikte, insan beynine özgü olan ve muhtemelen hiç duymadığınız başka bir özellik daha vardır. Sağ frontal insulamız ve onunla ilişkili yapıların içine yerleşmiş olan özel bir hücre sınıfı, büyük maymunlar, filler, yunuslar ve balinalar haricinde başka hiçbir türde yoktur. İsimlerini kendilerini ilk kez 1925'te gözlemleyen bilim insanından alan von Economo nöronları (kısaca VEN'ler) hızlı ve sezgisel kararlar vermenizi sağlayan, büyük, şişko, birbirine yüksek oranda bağlı sinir hücreleridir.

Beyninizde bulunan VEN'ler sayesinde bir çırpıda karar verebilirsiniz; işleri basitleştirmek için bunlara sezgi hücreleri diyelim. Doğumdan birkaç hafta önce beyninizde çok az sayıda sezgi hücresi ortaya çıkar. Araştırmalar, doğumda bu hücrelerden yaklaşık 28.000, dört yaşında ise 184.000 adet bulunduğunu göstermiştir. Yetişkinliğe eriştiğinizde bu sayı 193.000'e ulaşır. Bir yetişkin maymunda tipik olarak 7.000 adet sezgi hücresi bulunur.

Sezgi hücreleri sağ beyinde daha fazladır. Sağ frontal insula, sol insuladan yüzde 30 daha fazla sezgi hücresine sahiptir. Sezgi hücreleri, bilgileri algısal belirginlik ağından beynin diğer bölgelerine hızla geçirecek şekilde tasarlanmış gibi görünmektedir. Bu hücrelerde, sosyal bağlar, belirsizlik koşulları altında ödül beklentisi ve tehlikenin varlığını saptama ile ilgili beyin kimyasalları için reseptörlerin yanı sıra serotonin gibi bağırsak kaynaklı bazı sinyal molekülleri de bulunur. Tüm bu sayılanlar sezgiyle ilgili öğelerdir. Blackjack oynarken şansınızın değişmek üzere olduğunu düşünüyorsanız, bu hücreler etkin durumda demektir.

Caltech'te sinirbilimci ve VEN'lerle ilgili önde gelen bir uzman olan John Allman, biriyle tanıştığınızda o kişinin nasıl düşündüğüne ve hissettiğine ilişkin zihinsel bir model oluşturduğunuzu söyler. Önce içten gelen hislere, klişelere ve bilinçdışı (subliminal) algılara bağlı veritabanını kullanarak o kişiyle ilgili hızlı sezgilere sahip olursunuz, bunu saniyeler, saatler veya seneler sonra daha yavaş ve daha akla uygun kararlar izler. Hızlı kararlar verdiğinizde beyninizin frontal insula ve anterior singulat bölgelerinin aktif durumda olduğunu artık biliyoruz. Bu alanlar ayrıca ağrı, korku, mide bulantısı veya pek çok sosyal duygu yaşadığınızda da etkinleşirler. Komik bir şey düşündüğünüzde, aynı hücreler, muhtemelen değişen durumlardaki sezgisel yargılarınızı yeniden ayarlamak için harekete geçerler. Mizah, belirsizliği gidermek, gerginliği hafifletmek, güven yaratmak ve sosyal bağları geliştirmekte oldukça işe yarar.

VEN'lerin rol oynadığı bu hızlı iletişim sisteminin, karmaşık sosyal topluluklarda yaşayan memelilerde evrilmiş olabileceği ve böylelikle bağırsak temelli karar verme yoluyla, hızla değişim gösteren toplumsal durumlara çabucak tepki gösterebilmelerine ve uyum sağlayabilmelerine olanak tanıdığı düşünülmektedir. VEN'lerin sosyal davranış, sezgi ve empati üzerindeki sahip oldukları düşünülen rollerinden ötürü, VEN anormalliklerinin OSB olan hastaların empati yapabilme ve sosyal etkileşimde bulunma becerilerinin yetersiz kalması da dâhil otizm spektrum

bozukluklarının patofizyolojisine katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür. Şu anda bu tahmini doğrudan destekleyecek hiçbir bilimsel kanıt bulunmamasına rağmen, beyindeki VEN sisteminin gelişiminin, hayatın ilk yılları boyunca bağırsak mikrobiyotasının yapısında ve işlevinde görülen değişimle ve beyne gönderdiği sinyallerle ilişkili olduğu düşünülebilir. Değişikliğe uğramış bağırsak-beyin iletişimi uzun süredir otizmin bazı türleri ile ilişkilendirilmiş olup, otizmli bir fare modeli kullanılan yeni deneylerde, bu hayvanlardaki otizm benzeri davranışların altında yatan olası bir mekanizmanın bağırsaklardaki mikroplardan beyne giden sinyallerdeki değişiklik olabileceği saptanmıştır.

HAYVANLARDA DA İÇTEN GELEN HİSLER VAR MIDIR?

İnsanlar olarak, mahcubiyet, suçluluk, utanç ve gurur gibi sosyal duygulara sahip olduğumuzu kabul eder ve hayvanların da özellikle de birlikte yaşadıklarımızın aynı hisleri paylaşması gerektiğini varsayarız. Köpek severler köpeklerinin utanç, kıskançlık, öfke ve sevgi gibi duyguları bizim hissettiğimiz biçimde yaşadıklarına yürekten inanırlar.

Bununla birlikte, beynin anatomisine yakından baktığımızda, hayvanların bu duyguları deneyimleme kapasitesine sahip olmadıklarını görürüz; beyinleri bu duyguları yaşayacakları şekilde donatılmamıştır. Ön insulanın ve onun beyin kabuğunun diğer bölgeleriyle, özellikle de prefrontal korteks ile olan etkileşimleri sayesinde insanlarda var olan duygulara ilişkin öz farkındalık sadece bizlere özgüdür. Köpeklerde insula olsa bile bu bölgenin ön kısmı ilkel kalmıştır. Bağırsaklardan kaynaklananlar da dâhil olmak üzere vücudun içinde üretilmiş olan duyular, köpeklerde

ön insulada değil, beyin tabanında ve beyin kabuğunun altındaki duygusal merkezlerde bütünleştirilir. Köpekler ve diğer evcil hayvanlar şüphesiz duygusal canlılardır, ancak bunun farkına varmazlar; bu nedenle duygusal ifadeleri ne kadar insansı görünürse görünsün, bizler için zor olsa da bu hayvanların bizimle aynı kulvarda olmadıklarını kabul etmemiz gerekir.

Kendi Kişisel Google'ınızın Oluşumu

Duygusal anlarla ilgili anılarımızın minik YouTube video klipleri gibi beynimizde depolandığını hayal edin. Bu videolar yalnızca belirli bir ânın görsellerini değil, aynı zamanda o anlarla ilişkili duygusal, fiziksel, dikkatimizi çeken ve motivasyonel bileşenleri de içerirler. Bu tür olayların tarihlerini veya özel koşullarını nadiren hatırlarız. Bu kliplerin milyarlarcası beyindeki minyatür biyolojik sunuculardaki "bedensel belirteç" olarak saklanır ve motivasyonel durumlarla "ek açıklama" şeklinde bağlantı kurulur: Olumsuz bir belirteç hoş olmayan bir hisle ve motivasyonel kaçınma dürtüsüyle ilişkilendirilirken, olumlu bir belirteç kendini iyi hissetme ve bunun arzu edilmesine yönelik güdüsel bir davranış ile ilişkilendirilir.

İçimizden gelen hislere (bağırsak duygularımıza) göre bir karar verdiğimizde, beynimiz duygusal anların bulunduğu uçsuz bucaksız video kütüphanesine, Google araması yapar gibi erişir. Başka bir deyişle, aldığınız her kararın olası tüm olumlu ve olumsuz sonuçlarını bilinçli olarak düşünmek gibi uzun zaman alan bir işlem yapmanız gerekmez. Bir eylemde bulunma gerekliliği ile karşı karşıya kaldığınızda, beyniniz, göstereceğiniz bir tepkinin size neler hissettireceğini öngörür. Beyin bu tahmini hayatınız boyunca diğer benzer durumlarla karşı karşıya kaldığınızda yaşadıklarınızla ilgili duygusal anılara dayanarak yapar.

Bu olasılık süreci size kendinizi kötü (endişeli, sancılı, hasta, üzgün vs) hissettiren tepkilerden uzaklaştırarak rahat, mutlu ve sizinle ilgilenildiğini hissettiğiniz vs anılarla bağlantılı olan tepkilere doğru yöneltir. Bu mekanizma, kararlarınızı daha çabuk vermenizi sağlamanın yanı sıra, onları yeniden yaşamanın psikolojik yükü olmaksızın geçmiş derslerden de yararlanmanıza olanak tanır. Acımasız ve tatsız deneyimlerinizi sürekli olarak tekrar ortaya çıkarıp yeniden yaşamak durumunda kalsaydınız delirmeniz işten bile olmazdı.

KADINLARIN SEZGİLERİ

Hastalardan edindiğim deneyime göre, birçok kadın içlerinden gelen hisleri dinlemede ve sezgisel kararlar almada erkeklerden daha başarılı görünüyor. Duyguların işlenmesinde ve kronik ağrı durumlarının toplumda görülme sıklığında cinsiyete bağlı farklılıkları belirleme konusunda giderek artan ilgi, National Health Institutes (Ulusal Sağlık Enstitüleri) tarafından finanse edilen, ağrılı ve duygusal uyaranlara beynin verdiği tepkilerde kadınlarla erkekler arasındaki farklılıkları saptamayı amaçlayan bir dizi çalışmaya yol açmıştır.

Çeşitli siyasal ve pratik nedenlerle, kadın beyninin bu tür uyaranlara olduğu kadar ilaçlara da erkeğin beyni ile aynı şekilde tepki verdiği otomatik olarak kabul edildiği için, kadınlar ve erkekler arasındaki böylesi biyolojik farklılıkların incelenmesi ihmal edilmiştir. Bununla birlikte, araştırma ekibimizin ve diğer araştırmacıların yaptıkları çalışmalarda kadınların karın ağrısı gibi fiziksel duygulara ve hüzün ya da korku gibi psikolojik duygulara ayarlanmış olan, beynin algıda belirginlik ve duygusal uyarılma sistemlerinin erkeklere göre daha fazla duyarlılık gösterme

eğiliminde olduğu saptanmıştır. Bu farklılıkların bir açıklaması, kadınların menstrüasyon, gebelik ve doğum gibi fizyolojik olarak acı verici veya rahatsız edici durumların anılarını sakladıkları gerçeğiyle ilgili olabilir. Potansiyel olarak acı verici bir deneyimin oluşmasını beklerken, kadın beyninin sahip olduğu bedensel belirteç kütüphanesi daha büyük olup, onun belirginlik sistemi, erkeğinkinden daha fazla anıya sahip olabilir.

İçimizden Gelen Hislere Göre Verdiğimiz Kararlar Her Zaman Doğru mudur?

İçimizden gelen hislerle ilgili olarak bildiklerimiz veya mantığa uygun biçimde düşündüklerimiz doğru ise bunlara göre verdiğimiz kararların en doğru olması gerekmez mi?

Hem evet, hem de hayır. İçimizden gelen hisler (bağırsak duyguları), kendi deneyimlerimiz ve öğrendiklerimiz sayesinde sandığımızdan çok daha fazla bilgi sahibi olsa da travmatik deneyimler, duygudurum bozuklukları ve reklam mesajları gibi çeşitli dış etkenlerden kolayca etkilenebilirler.

Örneğin, TV kanalları sizi bir hamburger yemeye, diyet yapmaya veya bir ilacı almaya ikna etmek için doğrudan içinizden gelen hisleri hedef alan reklamlarla doludur. Akıllıca tasarlanmış bu reklamlar, içinizden gelen hislerin ve deneyimlerinizin saklandığı kütüphaneye çaktırmadan ve kolayca yerleştirilmiş örtülü bir ödül vaadi gibi görüntüler sunarak dikkatinizi çekmeyi başarır.

Örneğin, bir fıstık ezmesi markası için "seçici anneler Jif'i seçer" diyen reklam sloganını düşünün. Çocuklarının sağlığı açısından seçici olmak, çoğu anne babanın sahip olduğu, övgüye değer bir içten gelen histir. Reklamcılar ve diğer etkenler meşgul olmanızdan yararlanarak

böylesine temel duyguları gasp edebilir. Böyle bir durumda bilgileri pekiştirerek basite indirgiyor olabilirsiniz. İçinizden gelen (bağırsak kaynaklı) "çocuklarınızın beslenmesinde seçici olma" arzusu beyninizde "seçici anneler Jif'i seçer" sloganıyla birleşir ve içinizden gelen hissin yanıldığı "Jif'i seç" emrini oluşturur. Yani soru, içinizden gelen hislere güvenip güvenmediğiniz değil, doğru hislerin hangileri olduğunu nasıl öğrenebileceğinizdir. Ani, bağırsak kaynaklı sezgisel kararlar verme ile ilgili döngü, karmaşık toplumlarda yaşamanıza ve yönünüzü bulmanıza olanak sağlamak için evrilmiş olmasına rağmen, günümüzde karşılaştığınız güçlük, sizin için anlam ifade eden şeyin ne olduğunu iç hislerinizi kullanarak anlayabilmektir.

İçinizden gelen hislere göre öngörüde bulunma ve karar alma yeteneğimiz, evrimin bir yan ürünüdür. Hayatı tehdit eden durumlarla dolu tehlikeli bir dünyada, kötü sonuçların gerçekleşme olasılığının daha yüksek olduğunu varsaymaya yönelik sistematik bir önyargı, hayatta kalma açısından önemli bir avantaj sağlayabilir. Ancak bugün böyle bir sistem, hayatı tehdit eden fiziksel tehlikelerin yerini büyük oranda günlük psikolojik stres etkenlerinin aldığı gelişmiş ülkelerde uyumsuz bir hâle gelmiştir. Neticede, olumsuz önyargıyla aldığımız bağırsak kaynaklı kararlar bizleri artık mutsuzluğa sürüklemekte ve sağlığımız açısından da kötü sonuçlar doğurmaktadır.

Buna iyi bir örnek Frank'ın hikâyesidir. Frank müşterileri ile öğle yemeği toplantılarına gitmek için kendisini sürekli zorlamak durumunda kalıyordu, çünkü bilmediği bir restoranda neler olabileceğine dair beyninde oluşan öngörüler öyle çok kaygı ve bu kaygıyla ilişkili sindirim şikâyetleri yaratmaktaydı ki bir türlü toplantıya odaklanamıyordu. Bu fenomen, beyninizin (yanlış) içten gelen hisse dayalı tahminde bulunarak en kötü olası sonucun (bu durumda şiddetli sindirim şikâyetleri) çok yüksek olasılıkla ortaya çıkacağını düşündüğü katastrofikleştirme (kıyamet öngörüsü) olarak bilinir. Frank yeni bir randevusu olduğunu

öğrenir öğrenmez restoranda gerçekleşecek olayları sezgisel ve olumsuz önyargılı bir şekilde tahmin etmeye başlıyor, bu da durumu akılcı bir şekilde değerlendirmesini engelliyordu. Katastrofikleştirme, dikkatin sadece olumsuz uyaranlara indirgendiği depresyonlu veya kronik ağrılı hastalarda da yaygın olarak görülen bir özelliktir. Bu koşulları taşıyan bazı insanlar, kendileri için iyi olan içten gelen hissine dayalı karar verme yeteneklerini tamamen kaybetmişlerdir.

NASIL KARAR VERİRİZ?

İş bir şişe şarap almaya geldiğinde, karar verme stratejimize bağlı olarak önünüzde üç türlü strateji bulunur.

İlki, şarap tadım kurslarında öğrendiklerine (o özel varietal şarabın en iyi olduğu seneler, ilave edilen şeker miktarı, şarabın yaşı vs) veya tanınmış bir şarap uzmanının bir dergide yazdıklarına dayanarak karar veren rasyonel kişilerin stratejisidir. Öte yanda, bağırsak duyuları konusunda uzman olanlar kararlarını doğal ya da eğitim sayesinde edindikleri yetenekler sayesinde verirler. Bu kişiler bir şarabı kokladıklarında veya tattıklarında şaşırtıcı sayıda farklı tat ve aromayı (çikolata, ahududu, tarçın gibi) tespit edebilirler. Üçüncü olarak sezgisel tipler bulunur; hayatları boyunca içtikleri şaraplara ait duygusal anıları biriktirdikleri müthiş bir kütüphaneye sahip olan bu kişiler, içten gelen hislerde epey uzmanlaşmışlardır. Biriktirdikleri bu anılarda Toscana veya Provence'ta lezzetli yemekler ve iyi dostlar eşliğinde içilen bir şişe şarabın yaşattıkları, etraftaki lavanta tarlalarından gelen hoş kokular veya aniden bastıran yağmurla lokantanın bahçesinden içeri kaçmak olabilir. Bu hoş deneyimler sırasında oluşturulan ve saklanan içten gelen hisler, sadece şarabın tadını (bağırsak duyusu)

değil, aynı zamanda bağlamı (muhteşem manzara) ve duygusal durumu da (gevşeme, mutluluk hissetme, âşık olma, vs) içerir.

Hangi şarabı satın alacağına karar vermekte olan bu üç tür kişiyi izlediğinizde, akılcı tip internette arama yaparak fiyat, yıl ve şaraba ilişkin edindiği diğer bilgileri dikkatli ve mantıklı bir şekilde tartacaktır. Duyusal uzmanlar lezzetlerin ve kokuların en son karışımını keşfetmek için şarap tadım odasına gidebilir. Bu arada sezgisel tip de öncelikle şarabın yapıldığı coğrafyaya ait anılarından ya da yakın dostları ile şarabı içerken yaşadıklarından etkilenecektir.

Bağırsak Duygularınıza Rüyalar Aracılığıyla Ulaşmak

Hayatımızın içimizden gelen hislere dayanan, uç uca eklenmiş video kliplerinden oluşan bir belgeselini izleyebilseydik canlı renklerle çekilmiş, büyüleyici ve oldukça kişisel bir biyografik filme tanık olurduk.

Fakat şu an böyle bir hayal gerçekleşmeyeceğine göre, zihnimizdeki video kütüphanesinin bir görüntüsünü nasıl yakalayabiliriz? Bizi bu denli meşgul eden dünyanın işine kapılmış mücadele ederken, uyanık olduğumuz zamanlarda sürekli olarak kendi duygusal yaşantımızı izlemek, inanılmaz derecede dikkat dağıtıcı olurdu. Böyle bir biyografik filmi izlemek için akla daha yatkın bir zaman, iş, aile veya arkadaşlar tarafından rahatsız edilmediğimiz, vücudumuzun da uykuda geçici olarak çevrimdışı kaldığı ve en korkunç sahnelerde bile hareket etmeyecek durumda olduğu gece zamanlarıdır. Aslında, gece tam da duyguların sinemasında gösteri zamanıdır; bizler uyurken veya daha net konuşursak rüyalarımıza gömüldüğümüz zaman.

Rüya görme deneyimi çoğu zaman gerçek bir film izliyormuşuz gibidir. Rüyalarını hatırlayabilen herkes insan beyninin olağanüstü bir

film yönetmeni olduğu konusunda aynı fikirdedir. Genellikle en canlı rüyaların, hızlı göz hareketi (rapid eye movement-REM) uykusu olarak adlandırılan uyku döneminde oluştuğu varsayılır. REM uykusu sırasında, solunumunuz daha hızlı, düzensiz ve sığ olur, gözleriniz farklı yönlerde hızla seğirir ve beyniniz son derece aktif hâle gelir. Kişisel öğelerle ilgili filmler daha sık oynar, rüyalarınız daha duygusal olup daha renkli görünürler.

Uyuyan kişiler üzerinde yapılan beyin görüntüleme çalışmaları, REM uykusu sırasında hedeflenen beyin bölgelerinin, insula ve singulat korteksin bildiğimiz algısal belirginlik ağının bulunduğu alanların yanı sıra, amigdala gibi çeşitli duygularla ve hipokampus ile orbitofrontal korteks gibi hafızayla ilgili bölgeleri ve görsel, işitsel korteksi de içerdiğini ortaya koymuştur. Aynı zamanda, prefrontal ve parietal korteks gibi bilişsel kontrol ve bilinçli farkındalıkta rol oynayan beyin bölgeleri ile istemli hareketi kontrol eden bölgeler işlev dışı kalır. REM uykusundayken felçli biri gibi olursunuz. Bu şekilde, can havliyle kaçarken ya da birinin yüzüne yumruğu patlatırken yataktan düşmek gibi bir endişe duymadan filmi sansürsüz bir şekilde yaşayabiliriz. Nadir görülen türden bir uyku bozukluğunuz yoksa rüyalarınızda deneyimlediklerinizi harekete dökerek canlandıramazsınız.

İlginçtir ki, uykuda vücut hareketlerimiz işlev dışıyken beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseni, diğer zamanlara göre daha aktiftir. İkinci Bölüm'de anlatılan, ilerleyen motor kompleksimiz, yani mide-bağırsak kanalımızda herhangi bir yiyecek olmadığında 90 dakikada bir bağırsaklarımızda gerçekleşen güçlü kasılmalar ve mide-bağırsak salgılarında artış, uyku esnasında tam olarak etkinleşir ve bu süre içinde bağırsaklarımızdaki mikroplar (ve muhtemelen metabolik aktiviteleri) için ortamı önemli ölçüde değiştirir. Bugünkü bilgilerimize göre, bu kasılmaların bağırsaktaki birçok sinyal molekülünün salınması ve bu mesajların bağırsak ile beyin arasındaki pek çok iletişim kanalı aracılığıyla beyne iletilme-

sinde rol oynaması da muhtemeldir. Bu noktayı kanıtlamak için hiçbir bilimsel çalışma yapılmamış olsa da tüm bu nöroaktif maddelerin salınmasıyla birlikte bağırsak ve mikroplarla beyin arasındaki yoğun sinyal patlamalarının bu süreçte rüyalarımızın böylesine rengârenk oluşunda bir rol oynadığı gösterilse hiç de şaşırmazdım.

Rüya görmek neden önemlidir? İleri sürülen bir teoriye göre, REM uykusu sırasında rüya görmek, duygusal anılarımızın çeşitli yönlerinin bütünleşmesine ve pekiştirilmesine yardım eder. Daha sonra tartışacağımız gibi, rüya analizi, içimizden gelen hislere dokunmak, bunlara güvenmeyi öğrenmek için kullanılan bir yoludur. Rüyaların rolü ve önemi ile ilgili başka birçok hipotez bulunsa da işlevlerinden birinin, duygusal anıları gün boyunca biriktirdiğimiz içten gelen hisler biçiminde pekiştirmek olduğu fikri bu alanda toplanan bilimsel verilere uymaktadır. Örneğin, yakın zamanlarda elde edilmiş ilginç bulgular, muhtemelen mikrobiyotadan gelen sinyalleri içeren bağırsak-beyin ekseninin REM uykusu ve rüya durumlarının düzenlenmesinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir. Bu yüzden, bir dahaki sefere yatmadan hemen önce ağır bir yemek yediğinizde ya da gecenin ortasında bir şeyler yemek için buzdolabına yöneldiğinizde bunun gece seansında gösterilen film ve içinizdeki veritabanının güncellenmesi üzerindeki istemsiz etkisini düşünün derim!

Çeyrek yüzyıl önce, kendi hayatıma nasıl yön vereceğim hakkında kararlar almak zorunda kaldığımda, birkaç yıl boyunca Jung'cu psikanalize girmiş olduğum için şanslıydım. Carl Gustav Jung, Zürih'teki Burghölzli Psikiyatri Hastanesi'nde çalışan ve Sigmund Freud'un çağdaşı olan tanınmış bir psikiyatristti. Paylaşılmış (kolektif) bilinçdışı gibi anahtar kavramları içeren analitik psikolojinin kurucusuydu. Davranışlarımıza rehberlik eden evrensel, doğuştan sahip olduğumuz, bilinçdışı görüntü kalıpları (arketipler) kolektif bilinçdışı olarak adlandırılmıştır. Jung ayrıca içe dönüklük ve dışa dönüklük gibi birbirine zıt psikolojik eğilimle-

ri bütünleştiren psikolojik bir süreç olan bireycilik kavramını da bulan kişidir. Jung, bilinçdışımıza erişmek için rüya analizini anahtar strateji olarak görmekteydi. Bugün, bu işlemin içimizden gelen hislerle temasa geçmek ve güven duymayı öğrenmekle çok ilgisi olduğunu düşünüyorum.

Her zaman Jung'un rüya analizleri ile ilgili yazdıklarına hayran kalmış olsam da terapistimin her hafta son görüşmemizden beri gördüğüm rüyalarla ilgili sorduğu sorulara hiçbir zaman tam hazır olamazdım. Terapiye geleceğime ilişkin en *akılcı* kararları vermeme yardımcı olması için başlamama rağmen, terapistim beni sürekli kendi içime bakmaya ve rüyalarımın cevaplarını bulmaya yönlendiriyordu.

Rüya günlüğüme tek bir rüya yazmadan terapistimle olan haftalık görüşmelere gittiğimde konuşacak bir şey olmayacağından korktuğum zamanlar oldu. Birkaç aydan sonra hatırlayabildiğim rüyaların sıklığı, ayrıntıları ve yoğunluğu giderek arttı. Her gece izlediğim "içimdeki filmler"in güzelliği, konusu ve karmaşıklığı karşısında şaşkınlığa düşüyordum. Bu rüyaların en ayrıntılı, duygusal yönden en etkileyici olanları benim için kişisel anlamı olanlardı. Rüyalarımı her sabah bir yere yazarken bunların üzerinde terapistimle veya terapistim olmadan derin bir şekilde düşünmek, beni yavaş yavaş duygusal anılarımın iç veritabanına bağlanabildiğim bir noktaya getirdi ve önemli kararlar alırken, arkadaşlarımın ya da meslektaşlarımın tavsiyelerinden çok rüyalarıma yansıyan içimdeki bilgeliğe güvenmeye başladım.

Ancak rüyaların analizi, içinizden gelen hislerle bağlantı kurmanın tek yolu değildir. Onları dinlemek için kendinizi eğitmenin Jung'cu psikanalizden daha az zahmetli ve daha ucuz başka yolları da vardır. Erickson'cu hipnoz bunlardan biridir. Tanınmış bir hipnoterapist olan Milton Erickson, özenle hazırlanmış, hipnoza sokan öykülerini beynin bilinçli, akılcı tarafıyla (sol) bilgelik yönü güçlü olan ve her şeyi bilen bilinçdışı tarafına (sağ) karşılıklı yönlendirerek, hastalarını trans hâline sokmada uzmanlaşmıştı. Hipnoza girme süreci boyunca, kişi bilinçdışı tarafa daha fazla güven duy-

maya başlarken akılcı ve doğrusal düşünce mekanizmaları yoluyla şeyleri kontrol etme girişimlerinden vazgeçmekteydi. Hipnoz, beyni harici bir şeye odaklanmışken hızlı bir şekilde içe bakan bir moda geçirmek için oldukça etkili bir yol olup, bir trans hâli yaratır. Ayrıca tekrarlanan Erickson'cu hipnoz seansları, hastaların trans hâlinde olmadıkları zamanlarda da önemli kararlar alma biçimlerini değiştirir. Zamanla, Erickson'un müdavim hastalarının birçoğu giderek artan bir şekilde bu iç bilgeliğe güvenmeyi ve kararlarını buna göre vermeyi öğrenmiştir.

Uzun Lafın Kısası

Günlük konuşmalarımızda, bağırsak duygusu anlamındaki "içimizden gelen his" ifadesini, bu terim için biyolojik temel oluşturan çok sayıda kümülatif bilimsel kanıt bulunduğunu fark etmeden kullanırız. Bu bağırsak-beyin diyaloğunun kalitesi, doğruluğu ve altında yatan taraflılığı farklı kişiler arasında değişiklikler gösterir. Bazı bağırsak duyuları aynen kaydedilerek subliminal bir şekilde tekrarlanır: Nadiren bilince ulaşsalar da, bu duyular, rüyalara benzer şekilde arka plandaki duygusal durumlarımızda önemli bir rol oynarlar. Buna ek olarak, bazı kişiler bağırsaklardan gelen tüm sinyallere karşı daha hassas olup hepsinin farkında olabilirler. Bu kişiler her zaman "midelerinin hassas olduğunu", annelerinin kendilerine bebekliklerinde kolik sancıları çektiklerini söylediğini belirtirler. Bazıları bu aşırı duyarlılıkla birlikte yaşamayı öğrenmiş, bunu kişiliklerinin bir parçası olarak kabul etmiştir. Yiyeceklere ve ilaçlara karşı daha duyarlı olduklarını, endişeye kapıldıklarında karınlarında tuhaf bir his duyumsadıklarını söylerler. Bu gruptaki bazı kişilerde bağırsaklardan gelen anormal sinyal akışı nedeniyle aşırı uyarılan beynin alınan sinyallere dayanarak uygunsuz bağırsak reaksiyonları üretmesine bağlı İBS gibi sık görülen sindirim sistemi bozuklukları gelişebilir.

İçimizden gelen hislerle temasa geçerek, bağırsak kaynaklı anılarımızdan oluşan koleksiyonumuzun sezgisel kararlar almamızda oynadığı rolü anlayarak ve bağırsak mikroplarının aktivitelerini etkilemek için yaptığımız her şeyin (beslenme tarzımız veya aldığımız ilaçlar yoluyla) duygularımızı ve geleceğimiz hakkındaki öngörülerimizi de etkileyebileceğini aklımızdan çıkarmayarak, bağırsak-mikrobiyota- beyin ekseninin muazzam potansiyelinden tam olarak yararlanabiliriz.

Bağırsaklara dayalı karar almanın kritik önemi göz önüne alındığında, bu şaşırtıcı yeteneği eğitmek ve en ideal hâle getirmek için biçimsel bir mekanizmanın bulunmaması garip görünüyor. Bunu okullarda öğretmeyiz; birçok anne-baba, çocuklarına içlerinden gelen sesi dinlemelerini söylemez, bunun yerine mantıksal olarak düşünmenin önemini vurgular (ki bu da dürtüsel ergenler için değerli bir yetenektir). Modern toplumun en temel dogması, dünyanın doğrusal ve öngörülebilir olduğu varsayımına dayanarak akılcı kararlar vermenin gerekliliğidir; eğer dünya hakkında yeterli bilgiye sahipseniz en iyi kararları verebilirsiniz. Sezgisel karar verme sürecinin biyolojik temellerini daha iyi anladığımızda ve bunu zihinsel enerjilerimizi bu becerilerin geliştirilmesine yatırmak için değerli bir hedef olarak kabul ettiğimizde, yaşamın ileri dönemlerinde bağırsaklara dayalı karar verme yeteneğini ve eğilimini daha da geliştirmek amacıyla uygulayabileceğimiz bir dizi stratejinin bulunduğuna inanıyorum.

KISIM 3

BEYİN-BAĞIRSAK SAĞLIĞIMIZI NASIL EN İDEAL HÂLE GETİREBİLİRİZ?

8

BESİNLERİN ROLÜ: AVCI-TOPLAYICI ATALARIMIZDAN ALINACAK DERSLER

Dünya genelinde gıda, insan sosyal deneyiminin merkezinde yer alır. Bayram sofralarına hep birlikte oturur ve aile üyeleri karşılıklı muhabbet ederken onları dinler ve güleriz. Akşam yemeğinde yeni arkadaşlar ediniriz ve bazen bunlar bizim için arkadaştan öte değer kazanır. Kahvaltı toplantıları düzenler, öğle yemeği davetleri yapar ve akşamları parti yemekleri için bir araya geliriz. Çoğu zaman, şu yaşadığımız dünyanın işleri, ekmeğin bölüşülmesiyle ilgilidir.

Yine de modern yaşamın hızı arttıkça yeme alışkanlıklarımız da değişti. Ailece oturulan sofralar yerini fast-food burgerlere, dondurulmuş mezelere, işlenmiş atıştırmalıklara ve bir düğmeye basarak sipariş verebilen yemeklere bıraktı. Son yıllarda ise, Amerika Birleşik Devletleri'nde yaşayan çoğu insan, beslenme tarzı gibi varlığımızın merkezinde bulunan şeyin son derece doğal *olmayan* bir hâle geldiğini hissetmeye başladı. Bu doğadan uzaklaşma eğilimine karşı doğal gıda restoranlarından çiftçi pazarlarına ve yavaş gıda hareketine dek somutlaşan bir tepki hareketi, modernleşme sürecinde kaybettiklerimizi geri kazanmak için daha derin bir özlem duyduğumuzu ortaya koyuyor. Yediklerimizle ilgili olarak bizim için neyin iyi, doğal ve sağlıklı olduğunu ortaya çıkarmak için uğraşmaya başladık.

Kaybettiklerimizi nasıl geri alabiliriz? Bu işe bilime bakarak başlayabiliriz. Milyonlarca yıl boyunca, sindirim sistemimiz, bağırsak mikropları ve beynimiz birlikte evrilerek bizim için yararlı olan yiyecekleri bulmak, yetiştirmek, hazırlamak ve sağlıksız olanlardan kaçınmak için gerekli olan içgüdüsel yeteneğimizi perçinlediler. Bu evrimsel sürecin neredeyse tamamı boyunca, besinlerimizi avlayarak ve toplayarak elde ettik. İlk avcı-toplayıcıların beslenme şekilleri bize doğru yolu gösterebilir mi?

Aynı zamanda, insanların muazzam çeşitlilikte beslenme ile yaşayabileceğini de hatırlamak zorundayız. Tanzanya'nın avcı-toplayıcılarının elleriyle topladıkları yumrular, çilek, böğürtlen ve diğer meyvelerden et yemeye bayılan eskimoların fok, balina ve deniz gergedanı avlarına kadar, geleneksel kültürler nesiller boyu çok çeşitli yiyecekleri tüketerek hayatta kaldılar. Toprakla haşır neşir olan çiftçilerin beslenmesi ise buğday, mısır, pirinç ve diğer tahılların yanı sıra sebze, biraz et ve belki evcilleştirilmiş hayvanlardan elde ettikleri süt, yoğurt ve peynire dayalıydı. Sindirim yeteneğimizin çok yönlü oluşu sayesinde, insanlar envai çeşit iklim koşulları ve ortamlarda besinlerini bulmayı başarıyorlardı.

Bu başarının sahibi kısmen, kendi şaşırtıcı mide-bağırsak kanalımız ve onun sinir sistemimizin bilgisayar gücü ile olan bağlantısıdır. Milyonlarca yıllık evrim, bağırsaklarımızı yediğimiz ve içtiğimiz her şeyi algılamak, tanımak ve kodlamak amacıyla beynin düzenleyici merkezlerine hormon ve sinir iletisi olarak gönderecek şekilde mükemmel hâle getirdi. Fakat önceki bölümlerde öğrendiğimiz gibi, burada övgüyü asıl hak edenler, yediklerimizin içinde bulunan ve ince bağırsaklardan emilemeyen değişen oranlardaki besin maddesini sindiren bağırsak mikrobiyotamızdır. Hepsi bir arada ele alındığında, insan bağırsak mikrobiyotası inanılmaz derecede çeşitlilik gösterir, muhteşem bir uyum yeteneğine sahiptir ve milyonlarca yıllık evrimden sonra, sindirim sürecimizin vazgeçilmez bir öğesi hâline gelmiştir.

Bugün Kuzey Amerika'da fazladan yağ, şeker ve gluten içeren, tatlandırıcı, emülgatör, katkı maddesi ve renklendiriciler ile dolu olan

kalorili, doğaya aykırı bir beslenme tarzından kurtulmak oldukça zor. Yediğimiz yiyecekler, mikrobiyotamızın aktivitesini etkilediği için, vücudumuzun birlikte evrimleştiği besinleri yeseydik mikrobiyotamız neye benzerdi? Atalarımızdan kalan mikrobiyomumuz bize ne anlatıyor? Eski mikrobiyomumuzun ne olduğunu bilme olasılığımız var mı?

Aslında var. Atalarımızın uyguladığı beslenme ile ilgili daha fazla şey öğrenmek, hangi beslenme şeklinin bedenlerimiz ve zihinlerimiz için en iyisi olduğuna dair bitmeyen tartışmalara bile bazı yanıtlar getirebilir: yüksek yağ /yüksek protein, düşük karbonhidrat, meyve ve sebzeden zengin omnivor (hepçil) beslenme, vegan beslenmenin uçları ya da Akdeniz beslenme tarzının sahip olduğu lezzetli uzlaşma. Bunu yaparken, beynimizin, bağırsaklarımızın ve bağırsak mikroplarımızın uyum içinde yaşadıkları bir zamana da göz atabiliriz; beslenmek için nasıl bir evrime uğradığımızın bir görünümüdür bu.

Bunu yapmanın bir yolu, tarih öncesi yaşam biçimini takip eden, beslenmeleri vücudumuzun on binlerce yıl önce yemek için geliştirdiği beslenme tarzından çok farklı olmayan insanları incelemektir. Dünyanın kalan ilkel tarımcılarından ya da avcı-toplayıcılardan, Malavi ve Yanomami halkından bahsediyorum.

Yanomami Halkından Alacağımız Beslenme Dersleri

Kırk yıl önce, Yanomami halkını ve beslenme alışkanlıklarını bizzat gözlemlediğim büyüleyici bir kişisel deneyimim oldu. Orinoco Nehri'nin doğduğu yerde yaşayan ilkel insanların anavatanı olan Amazon yağmur ormanlarının Venezuela'daki bölümüne doğru binlerce kilometrelik bir yolculuğa çıkmıştım.

2013 yılında, Maryland, Bethesda'da bağırsak mikrobiyomu konusundaki önemli bir bilimsel konferansa katıldığımda, yağmur ormanlarında yaşadıklarıma beklenmedik bir şekilde geri döndüm. Konferansın başlığı "İnsan Mikrobiyomu Bilimi: Gelecek İçin Öngörü" idi. Konferansa katılanlardan birisi, doğum şeklinin yenidoğan bebeklerde bağırsak mikrobiyotasına nasıl etki ettiğini inceleyen, tanınmış bilim insanlarından biri olan ekolojist mikrobiyolog Maria Gloria Dominguez-Bello'ydı. Bello aynı zamanda bağırsak mikrobiyal bileşiminin Amerindianlar (Güney Amerikalı Kızılderililer) ve Kuzey Amerika şehirlerinde yaşayan insanlar da dâhil olmak üzere, farklı insan grupları arasındaki karşılaştırmasını yayınlayan ekipte yer almıştı.

Orinoco Nehri boyunca yaşayan yerli halkın fotoğraflarının bulunduğu slaytlarını ilk gördüğümde, gözlerime inanamadım: Kendilerine has özellikleri ve keşiş benzeri eşsiz saç şekilleri ile bu kısa boylu, güzel insanların görüntüleri beni 1972'deki anılarıma, bir belgesel yapımcısının Yanomami'de çekecekleri bir film için bana kamera asistanı olmamı teklif ettiği zamanlara geri götürdü. Üniversitedeki ilk senemdi ve derslere bir dönem ara verip bu eşsiz maceraya atılmaya karar vermem çok sürmemişti.

O sırada antropoloji veya tıp hakkında pek fazla şey bilmediğim için, (tamamıyla keşfedilmemiş olan bağırsak mikrobiyotasından bahsetmiyorum bile) bu sefere çıkmamdaki asıl motivasyonum saf bir macera arayışı ve belgesel bir filmin yapımının bir parçası olmaktan duyduğum sevinçti. Bununla birlikte, sefere hazırlanmak için Yanomami'deki beslenme alışkanlıklarından biri ile ilgili bilgi edinmiştim: Gıda katkı maddesi olarak tuz kullanmıyorlardı. Bu toplulukta yüksek tansiyonun ve komplikasyonlarının neredeyse hiç bulunmayışının, sodyum tüketiminin çok düşük olmasıyla ilişkili olduğunu gösteren çeşitli çalışmalar yayınlanmıştı. Fakat şimdi beyin, bağırsaklar ve mikrobiyom arasındaki karmaşık diyaloğu araştıran onlarca yıllık klinik çalışma sonrası,

Yanomami halkının beslenmesiyle ilgili olarak sadece sağlıklarını değil, aynı zamanda zihinlerini ve davranışlarını da etkileyen çok daha ilginç şeyler olduğunu fark ettim.

Bu kişisel hikâyeyi anlatmamın sebebi, Yanomami'lerin on binlerce yıl önce yaşamış olan atalarımızın tarih öncesi yaşam biçimlerini sürdüren az sayıdaki topluluktan biri olmasıdır. Bu insanların yeme alışkanlıklarını ve bağırsak mikrobiyomlarını incelemek, bize insanlarla mikropların simbiyotik yaşamlarını ilk başlattıkları döneme dair bir pencere açar. Bu araştırma, bize bağırsak mikroplarının nasıl evrimleştiği ve bunun bugünkü esenliğimiz üzerinde ne gibi sonuçlara yol açtığı konusunda ipucu verebilir.

Film ekibimizin diğer iki üyesiyle birlikte, iki ay boyunca bir Yanomami köyünde yaşadım. Onların günlük yaşamlarını, yiyeceklerini nasıl topladıklarını, hazırladıklarını ve tükettiklerini gözlemleme ve deneyimleme şansım oldu. Her gün yedikleri yiyecekleri gördüm ve tadına baktım. Aynı zamanda, babalarının yeni doğmuş bebeklere sevgi dolu yaklaşımlarından büyük bir kutlama sırasında gerçekleşen şiddet dolu, törensel yumruk kavgalarına ve diğer bir köye karşı savaşmaya gitmek için hazırlanışlarına kadar kendilerine özgü duygusal davranışlarını gözlemledim.

Bütün köyün başımıza, yüzümüze, göğsümüze ve kollarımıza dokunduğu uzun süreli ve gürültülü bir alışma ritüeli sonrasında, her birimize bir hamak verdiler. Kameralarımıza ve sırt çantamızda bulundurduğumuz her şeye dokunmak ve oynamak isteyen çocuklar dışında, köy halkı kendi aralarında yaşayan film yapımcılarını umursamıyor gibiydi. Bu bize günlük rutinlerini izlemek, bunları filme almak ve davranışlarını, özellikle yiyecek arama ve toplama faaliyetlerini gözlemlemek için benzersiz bir fırsat verdi. Yanomami'ler, yiyecek arama konusunda sıkı bir işbölümüne sahiptir: Erkekler tüm zamanlarının yüzde 60 kadarını kuş, maymun, geyik, vahşi domuz ve tapir (vücut yağı en az olan yabani

hayvanlar) avlamakla geçirirler. Sabahları erken saatlerde kulübelerinden ok ve yaylarıyla ayrılan birkaç erkeğin, daha sonra gün içinde avlarıyla birlikte geri döndüğünü görürdük. Bu hayvanların eti kavrulur veya fırınlanırdı, çünkü hiç yağ kullanmıyorlar, bu nedenle de hiçbir şeyi kızartmıyorlardı. Kadınlar, bir çeşit muz ile birlikte, hazırlanan et parçalarını, maymun kafaları, yılan, kurbağa ve kuş parçaları ile birlikte aile bölgesi içindeki bir direğe asarlardı.

Aile üyelerinin bu depolanmış yiyecek malzemelerinden gün boyu ısırıklar kopardıklarını görürdük. Sık sık bu atıştırmalıklara katılmaya davet edilirdim. Ormanda vahşi hayvanlar bol olmasına rağmen, hayvansal ürünler Yanomami halkının besin arzının yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturur. Ayrıca, rehberimiz bize ev hayvanı olarak besledikleri evcil hayvanlarını veya sadece ruhani amaçlar ve törenler için kullandıkları kuş yumurtalarını asla yemediklerini anlatmıştı. Kadınlar, bahçelerde bir tür tatlı patatesin yanı sıra bir tür muz ve tütün yetiştiriciliği ile uğraşıyorlardı. Onları izleyerek ormanda kurtçuk, tırtıl, termit, kurbağa, bal ve fide toplamak için uzun yiyecek arayışlarını filme çektik. Hem erkekler, hem de kadınlar, nehirlerin bozulmamış suyundan balık tutuyorlardı. Yiyeceklerini bulmak, yağmur ormanlarının arasında uzun süren yürüyüşler ve koşma gibi oldukça büyük bir fiziksel çaba gerektiriyordu. Öyle sıcak ve nemli bir ortamda onlara ayak uydurmak hiç de kolay değildi.

Yanomami aileleri hayatta kalmak için ormanın muazzam çeşitliliğine bağımlıydılar ve çevrelerindeki bu çeşitlilik, bağırsak mikrobiyomlarının çeşitliliğine de yansır. Meyve ve sebzelerden oluşan temel beslenmelerine ek olarak, balıkçılık ve avda kullanmak üzere öldürücü ok başlıkları yapmak için bitki kökenli çeşitli zehirler ve yüzlerce farklı bitki, dutsu meyveler, tıbbi ve halüsinojenik amaçlarla tüketilen tohumlar gibi çok sayıda bitki ürününü başka amaçlarla kullanıyorlar. Ayrıca yiyecek hazırlamada mayalama prensibini kullanarak kendilerine doğal bir mikroorganizma kaynağı sağlıyorlar. Bir grup insanın büyük miktarda muz püresini

oyulmuş bir kütük içinde doğal fermantasyon yöntemiyle alkollü içeceğe dönüşene kadar, nasıl parçaladığını izledik. Bu alkollü içeceği erkekler epey bir tükettiklerinde davranışları da belirgin ölçüde değişmekteydi. Belki Yanomami halkı, yüzyıllarca deneme yanılma ile hem gıda, hem de şifalı bitkilerden elde edilen bileşiklerin beyin ve bağırsaklar üzerinde etkiler yapan belirli sinyaller oluşturduğunu öğrenmişlerdi.

Genel olarak, Yanomami halkının beslenmesi bitkisel gıdalardan zengindi ve ara sıra etle destekliyorlardı. Ancak Kuzey Amerika'da bizim yediğimiz büyük kısmı işlenmiş ve yağ içeriği artırılmış sığır eti ve domuz ürünlerinin aksine Yanomami halkının yediği et, vahşi, yağsız ve sağlıklı hayvanlardan elde ediliyordu. Yanomami insanı günümüzde kitap raflarını dolduran, medyayı kasıp kavuran beslenme uzmanlarından çok uzakta yaşasa da sebze, meyve ve nadiren balık ile yağsız et bakımından zengin olan beslenmeleri hiçbir katkı maddesi ya da koruyucu madde içermez. Michael Pollan'ın *Omnivore's Dilemma* (*Etobur - Otobur İkilemi**) adlı kitabında yaptığı tavsiye gibi: "Fazla yemek yemeyin, yiyecekseniz de çoğunlukla sebze yiyin."

Hiçbir şekilde avcı-toplayıcı olmanızı öneriyor değilim; sağlığımız için paleolitik bir beslenme tarzını benimsememiz gerektiğine inanmıyorum. Yaşamlarını ormanda avcı-toplayıcı olarak sürdürmek üzere uyum sağlamış olan bu yerli halkta, büyüme geriliği mevcuttur, ortalama yaşam beklentileri bizimkilerden epey kısa olup, savaş ve yaralanmalardan dolayı yüksek ölüm oranına sahiptirler. Bununla birlikte, bu insanların yaşam biçimlerini gözlemlemek, beslenme ve bağırsak mikrobiyomunun insan sağlığındaki iç içe geçmiş rolleri hakkında bilgi edinmek için eşsiz bir fırsat sağlar.

* Pegasus Yayınları, 2009.

Kuzey Amerika'daki Beslenme Tarzı Bağırsak Mikroplarımız İçin Kötü Müdür?

Çok az et ile bitkisel gıdalardan zengin, yağsız bir beslenme bağırsak mikrobiyotasının sağlığını desteklemeye yardımcı olabilir mi? Modern Kuzey Amerika tarzı beslenmek insan bağırsak mikrobiyotasını kötüleştirmiş olabilir mi? Sadece son birkaç yıldır bilim insanları bu sorulara bazı yanıtlar bulmaya başladılar.

Birkaç yıl önce, Washington Üniversitesi'nden Jeffrey Gordon önderliğindeki Tanya Yatusenko, Gloria Maria Dominguez-Bello ve önde gelen mikrobiyom uzmanlarından oluşan bir ekip, Yanomami'lerle aynı bölgede yaşayan yerli bir Amazon kabilesi olan Guahibo halkından güney Afrika'da yer alan Malavi Cumhuriyeti'ndeki kırsal kesimde yaşayan çiftçilerden ve Kuzey Amerika'da yaşayan şehir sakinlerinden bağırsak mikrop örnekleri alarak bu insanların bağırsaklarındaki mikrobik bileşimi değerlendirdi. Araştırmacılar, metagenomik olarak bilinen modern yöntemleri kullandılar: Dışkı örneklerinden tüm bağırsak mikroplarını izole ettiler; genetik materyali (DNA) saflaştırdıktan sonra tüm bakteri genlerini tanımlamak için otomatik bir analiz tekniği kullandılar. Bu teknikle, Güney Amerika Kızılderililerinin ve kırsal Malavililerin bağırsak mikrobiyotasının benzer mikrop karışımından oluştuğunu, ancak Kuzey Amerika'da yaşayan kentlilerinkinden çok farklı olduğunu keşfettiler. Çok farklı coğrafi ve kültürel ortamlarda yaşayan bu ilkel insanlarla aramızdaki farklı yaşam biçimlerini ve yeme alışkanlıklarını göz önüne alırsak ilk bakışta bu bulgular çok şaşırtıcı olmayacaktır.

Malavililer ve Güney Amerikalı Kızılderililer, genetik olarak farklıdır ve çok farklı tropikal ortamlarda yaşarlar. Tüm yıl boyunca sabit iklimli Amazon'un yağmur ormanlarına karşılık, belirgin yağışlı ve kuru mevsimleri yaşayan Malavi'nin kurak savanası; öyleyse bu benzerlik nasıl açıklanabilir? Bu geleneksel toplumların her ikisinde de insanlar, ara

sıra avladıkları hayvanların yağsız etleri ile birlikte çok çeşitli bitkilerden oluşan gıdalarla benzer bir beslenme şekline sahipler.

Aslında, Malavililer ve Güney Amerikalı Kızılderililerin bağırsaklarında, bitkisel gıdadan zengin ve hayvansal ürünler açısından düşük bir beslenme uygulayan insanlarda görülen mikrop karışımı mevcuttur. Firmicutes filumundan olan bakterilerin Bakteroideslere oranı azalmıştır. Ayrıca Bacteroidetes grubunda Prevotella ve Bacteroides gruplarının oranı yüksektir. Batı Afrika'daki Burkina Faso'nun kırsal bölgelerinde yaşayan çocuklar ile İtalya, Floransa'da yaşayan çocukları ya da Tanzanya'nın Doğu Rift Vadisi'ndeki Hazda avcı-toplayıcıları ile İtalya, Bologna'daki yetişkinleri karşılaştıran diğer çalışmalar da bu önemli bulguları doğrulamıştır.

Bununla birlikte, yukarıdaki üç grup arasındaki farklar, belirli mikrop gruplarının sayısı arasındaki farkla sınırlı değildi. Çok daha endişe verici olan, araştırmadaki bulguların tipik Kuzey Amerika beslenme tarzını uygulayan insanların, tarih öncesi yaşam tarzını yaşayan bireylere kıyasla, mikrobik çeşitliliğin üçte birini kaybettiğini göstermesidir. Burada eşit derecede kaygı uyandırıcı bir başka durum da göze çarpmakta: Bağırsak temelli ekosistemimizdeki bu çarpıcı değişiklik, gezegenimizin biyoçeşitlilik açısından 1970'ten beri yaşadığı yüzde 30'luk kayıpla doğrudan karşılaştırılabilir; bu azalmanın çoğu, Yanomami halkının yaşadığı Amazon yağmur ormanlarındaki biyoçeşitlilikte görüldü. Ne yazık ki dünya çapında biyoçeşitlilikte meydana gelen bu azalma, alt tropikal yağmur ormanlarında yaşayan bitkiler ve hayvanlar ile sınırlı değildir, çevre bilimciler bu azalmanın çeşitli ekosistemler üzerindeki etkisini betimlemek için şık matematiksel modeller geliştirmiştir. Azalan biyoçeşitlilik, mercan resiflerinde yaşayan deniz canlılarını ve Kuzey Amerika'daki bal arısı ile kral kelebeklerini de etkilemektedir. Bağırsaklarımızdaki azalan biyolojik çeşitliliğin sonuçlarını anlamak için çevre bilimcilerin ekosistemlerin çöküşünü incelerken edindikleri

yaklaşımın aynısını kullanabilir miyiz? Doğal sistemlerdeki daha büyük çeşitliliğin hastalıklara karşı dayanıklılık sağlaması gibi, ev sahibinin sahip olduğu mikrop türlerinde ve bunların metabolitlerinde daha fazla çeşitlilik ve zenginlik bulunması enfeksiyonlara, antibiyotiklere, değişken besin arzına, kanserojen kimyasallara ve kronik strese karşı daha dayanıklı olmakla ilişkilidir.

Elbette, Kuzey Amerika'daki herkes tipik bölgesel beslenme tarzını uygulamıyor. Vejetaryenler, tarım ve tarih öncesi diyetlerde yaşayan toplumlara benzer şekilde, doymuş yağ ve kolestrol alımlarını daha düşük ve meyve, sebze, tahıl, fıstık, soya ürünleri, lif ve fitokimyasal maddeleri (bitkilerde doğal olarak bulunan kimyasal maddeler) daha fazla tüketirler. Bitkisel gıdalardan zengin, hayvansal ürünlerden, özellikle yağdan fakir olan beslenme şekillerinin sağlık açısından önemli yararları olduğunu gösteren çok sayıda bilimsel kanıt vardır. Örneğin, birçok çalışma vejetaryen veya vegan beslenme tarzını uygulayanlarda obezite, metabolik sendrom, koroner vasküler hastalık, hipertansiyon ve felç görülme sıklığının düştüğünü ve kanser riskinin de azaldığını göstermiştir. Ne yazık ki şimdiye dek, bu tür beslenme şekillerinin beyin sağlığı için de doğrudan yararı yani fiziksel olarak daha sağlıklı olmanın yansıması dışında yararı olduğunu gösteren çok az kanıt elde edilebilmiştir.

Yatsunenko'nun araştırmasında saptanan, yetişkinlerindeki bağırsak mikroplarının sayısı ve çeşitliliği arasındaki farklar kadar etkileyici olan bir başka bulgu da Güney Amerika Kızılderilileri ile Afrikalı gruplar ve Kuzey Amerika şehir sakinleri arasındaki bağırsak mikrobiyomundaki farklılıkların mutlaka yaşam biçimine bağlı olmayabileceğinin, bu farklılığın hayatın ilk üç yılında zaten bulunduğunun ve yetişkinliğe dek sürdüğünün tespit edilmesiydi. Bebekler daha hayatlarının başındayken ve yetişkinlerin farklı beslenme tarzlarına henüz maruz kalmamışken bu bağırsak mikroplarındaki farklılıklarının sorumlusu ne olabilir?

Her Şeyin Başladığı Yer

Yiyecekler bağırsaklarımızın ve beynimizin sağlıklı olmasında ve bu iki hayati organın etkileşiminde önemli bir rol oynar; bu yakın ilişki, doğduğumuz anda başlar. Hepimiz yetişkin olarak sağlıklı olmak istesek de Yatsunenko araştırmasının bulguları, yiyeceklerin bağırsak mikrobiyomu üzerindeki kimi önemli etkilerinin, biz hangi gıdaları tüketeceğimize ve hangi probiyotikleri seçeceğimize karar vermeden çok önce başladığını gösteriyor. Yiyeceklerle ilgili etkilerin bağırsak mikrobiyomumuzda böylesine erken başlıyor olması, erişkin bağırsak mikrobiyal çeşitliliğimizin ve hastalıklara karşı dayanıklılığımızın temellerini oluşturur. Bu erken programlama sürecinde oluşan hatalar obeziteden İBS'a kadar uzanan bir dizi sağlık sorunları için riskimizi artırabilir. Bir bebeğin bağırsaklarındaki başlangıç mikrobiyomunun doğum sırasında şekillenmesine ek olarak, çocuğun annesinden aldığı besinler de bu süreçte çok önemli bir rol oynar. Cornell Üniversitesi mikrobiyoloji uzmanı Ruth Ley ve ekibi tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı bir bebeğin bağırsak mikrobiyomu doğumdan iki buçuk yaşına kadar olan sürede 60 kez incelenmiş ve erken dönemdeki beslenme şeklinin bu önemli etkisi vurgulanmıştır.

Çalışmadaki erkek bebek, ilk dört buçuk ay boyunca sadece anne sütüyle beslenmişti. Başlangıçta, Ley ve çalışma arkadaşları bebeğin mikrobiyomunun sütteki karbonhidratların sindirilmesini kolaylaştıran bifidobakteriler ve bazı laktobasiller açısından zengin olduğunu buldular. Bu şaşırtıcı bir durum değil elbet ancak mamaya ve katı gıdaya geçmeden önce bitkilerde bulunan kompleks karbonhidratları metabolize edebilen Prevotella gibi bağırsak bakterilerinin görülmeye başlanması ilgi çekiciydi. Bu, bağırsak mikrobiyotasının bebek henüz katı gıdaları yemeye başlamadan önce hazırlandığı anlamına geliyordu.

Bebeğin annesi dokuz aya kadar anne sütüyle beslemeye devam etti, bu arada anne baba yavaş yavaş pirinç ve bezelye gibi gıdalara geçiş ya-

parak bebeği sofra yemeklerine alıştırmaya başladılar. Bebek katı gıdaya geçtiğinde, mikrobiyota da tekrar bitkilerdeki karbonhidratları fermente edebilen mikroplara geçiş yaptı.

Bebeğin yaşamının ilk aylarında bağırsaklarda nispeten az sayıda mikrop türü yaşıyordu. Ateşlenme, bezelye ile beslenmeye başlanması veya kulak enfeksiyonu için antibiyotik verilmesi gibi olaylar, çocukta bulunan mikrobiyal toplulukların çarpıcı bir biçimde dalgalanmasına neden oluyordu. Bununla birlikte, çeşitlilik bir ay geçmeden hızla arttı ve oğlan iki buçuk yaşındayken bağırsak mikrobiyomu dengeli hâle geldi ve bir yetişkininkine benzedi.

Bu ve başka çalışmalardan öğrendiğimize göre, yaşamın ilk iki buçuk, üç yılında bağırsak mikrobiyomumuz ömür boyu sürdüreceği şekli almaktadır. Bu sanki çocuğun vücudundaki bir senfoni orkestrası için personel alımı gibidir, her bir bağırsak bakteri türü tek bir çalgı aletini çalar. Önce müzisyenler denenir. Bazıları işe alınır, bazıları alınmaz ancak pek çok sandalye boş kalır. Bununla birlikte iki buçuk yaşına gelindiğinde, orkestranın tüm elemanları işe alınmıştır ve bunların çoğu görevlerini ömür boyu sürdürür. Koşullara ve besin arzına bağlı olarak bu orkestra farklı ezgilerden oluşan bir repertuarı çalmayı başarır.

Bebeğin Bağırsak-Beyin Diyaloğunun Şekillenmesinde Beslenmenin Kritik Rolü

Son yıllarda bizler beyin, bağırsak ve mikrobiyom arasındaki bağlantılar hakkında daha fazla şey öğrendikçe, Venezuela'da yağmur ormanında doğum yapan Yanomami'li genç kız ile onun bebeğiyle olan etkileşimini haftalarca izleyişim aklıma geldi. Genç annenin yiyecek toplamak için düzenli olarak köydeki diğer kadınlara katıldığını görüyordum. Bebeğini

omzundan ve göbeğinden geçirdiği bir kumaş parçasıyla göğsünde taşıyor ve tüm gün boyunca emziriyordu.

Bebek mükemmel şekilde sağlıklı görünmekteydi, benim gözlemlediğim ve o zamandan beri araştırmacıların saptadığı gibi, bebeğin bağırsakları ve bağırsak mikrobiyotası mikroorganizmaların çok sayıda ve çeşitli olması nedeniyle sağlıklı bir başlangıç yapmıştı. Doğumdan itibaren, bu kız doğal çevrede bolca bulunan mikrop çeşitliliğine maruz kalmış, ayrıca annesinden çok özel gıda bileşenleri de almıştı.

Günümüzde, bebeğin bağırsaklarını başlangıçta sağlıklı mikrop karışımı ile dolduran şeyin aldığı besinler, özellikle anne sütü olduğunu biliyoruz. Anne sütünün yapısının annenin beslenme tarzıyla çok yakından ilişkili olduğunu anımsayın. Yapılan son çalışmalar emziren annelerin beslenme şeklinin bebeğin yaşamının ileri dönemlerinde metabolik hastalık ve obezite riskini önemli derecede etkilediğini, bunun da çoğunlukla bebeğin bağırsak mikrobiyotasındaki erken programlama aracılığı ile gerçekleştiğini göstermiştir. Anneler her zaman bebek için en ideal besinin anne sütü olduğunu bilseler de yeni ortaya çıkan bağırsak mikrobiyom bilimi bu yararın nasıl oluştuğu ile ilgili beklenmedik mekanizmalar açığa çıkarmıştır. Anne sütü, çocuğun gelişiminde şart olan bütün gerekli besin maddelerinin yanı sıra bağırsaktaki bazı mikropları besleyen bileşikler olan prebiyotikleri de içerir. Anne sütü özellikle oligosakkarit denilen birbirine bağlı üç ila on şeker molekülünden oluşan kompleks karbonhidratları da içerir. Oligosakkaritler seçici bir şekilde yararlı bakterilerin gelişimini hızlandırarak bebeğin bağırsak mikrobiyotasının şekillenmesinde büyük öneme sahiptir. Anne sütü oligosakkaritleri (*human milk oligosaccharides* veya HMO) denen bu karbonhidratlar, anne sütündeki en büyük üçüncü bileşendir. Şimdiye kadar 150'den fazla HMO molekülü tanımlanmıştır.

HMO'larla ilgili şaşırtıcı olan şey, insanların bağırsaklarında sindirilmedikleri hâlde annenin bu karbonhidratları üretmesidir. Bu molekül-

ler bebeğin mide asidine karşı dirençlidirler, ayrıca pankreastan ve ince bağırsaklardan salınan enzimler tarafından da sindirilemezler. Böylece ince bağırsakların sonuna ve (bağırsaklarımızdaki mikropların çoğunun yaşadığı) kalın bağırsaklara parçalanmadan ulaşırlar. Hedeflerine ulaştıklarında, burada kendilerini kısmen parçalayarak kısa zincirli yağ asitlerini ve diğer metabolitleri oluşturan yararlı mikrobiyotayı, özellikle *Bifidobacterium* türlerini beslerler. Bu yıkım ürünleri iyi mikropların tehlikeli olabilecek mikroplara göre daha fazla üremelerini sağlayacak bir ortam oluştururlar. Bu da anne sütüyle beslenmeyen bebeklerin dışkılarında diğer bebeklere kıyasla daha az bifidobakteri bulunmasını açıklamamıza yardımcı olur. California Üniversitesi'nden, anne sütü ile ilgili dünyanın önde gelen uzmanlarından biri olan David Mills'in de belirttiği gibi, HMO'lar yalnızca bebeğin mikrobiyotasını besleme amacıyla evrime uğramış besin maddeleridir. Belli ki evrim, bu molekülleri bebeğin mikrobiyotasının programlanmasına yardımcı olmak üzere özellikle tasarlamış, aynı zamanda patojen bakterilere karşı koruma sağlamıştır. Bunu başarmanın bir yolu kısıtlı besin arzı için yarışmaya girdiklerinde, *Bifidobacterium infantis*'in (bu oligosakkaritleri sindirebilen mikropların) baskın hâle gelmesini ve böylece zararlı olabilecek bakterilerin gelişmesini önlemektir. Buna ek olarak, HMO'ların patojenlere karşı doğrudan antimikrobiyal etkileri de vardır. Bunun bir göstergesi, anne sütü alan bebeklerde mikrobik enfeksiyonların daha az oluşmasıdır. Bu nedenle, HMO'lar sağlıklı bir bebek mikrobiyomunun gelişmesinde ve mikrobiyomun çeşitliliğinin düşük olduğu (mikrop türlerinin ve gruplarının sayısının az olduğu), bu nedenle de enfeksiyonlara karşı etkin bir savunma yapmaya henüz hazır olmadığı dönemde bağırsak enfeksiyonuna karşı geçici korunma sağlanmasında temel rol oynarlar.

Evrim, neredeyse mikropsuz olan fetüsün mikroorganizma ile dolu bir dünyaya kusursuz bir şekilde geçişini sağlamak için önce anne vajinasının kendine has mikrobik ortamını kullanarak, mikropların yeni-

doğanın steril bağırsağına yerleştirmesi ve ardından büyüyen bebeğin kendine özgü mikrobiyal bileşimini oluşturması amacıyla yeterince uzun süre anneyi emerek, anne sütünde bulunan özel moleküller aracılığıyla aynı mikropların bebeğin bağırsaklarında çoğalmasını teşvik eder.

Yanomami halkıyla kaldığım iki ay boyunca, annelerin yalnızca bebekleri değil, yürümeye başlayan çocukları da emzirdiklerini gördüm. Hatta diğer pek çok avcı-toplayıcı toplumlarda olduğu gibi, ilk yılı takiben beslenmeye bir yandan bir tür muz eklerken, üç yıl boyunca emzirmeye devam ediyorlardı. Bu süre içinde, çocuğun sadece bağırsak mikrobiyomu değil, beyni de şekillenir. Beyin gelişimi ergenlik boyunca da devam eder ancak yaşamın ilk birkaç yılı özellikle önemlidir. Anne sütü, bağırsak-mikrobiyota-beyin diyaloğunu değiştirerek kritik öneme sahip beyin devrelerinin ve sistemlerinin sağlıklı gelişmesine yardımcı olabilir mi?

Anne sütüyle beslenen bebeklerin araştırıldığı uzun süreli çalışmalar, bunun mümkün olduğunu öne sürüyor. Bazı uzun süreli çalışmalar, bu bebekleri büyüyene kadar izlemiş ve bilim insanları bu süre içinde çocukların bilişsel ve entelektüel yeteneklerini ölçmüşlerdir. Araştırmacıların yıllar boyunca ölçümler yaptığı bu tür çalışmalar bizlere sürecin nasıl geliştiğini gösteren bir film gibidir; en önemlisi de neden sonuç etkisini ortaya koyarlar. Anne sütü ile beslenen bebeklerde yapılan uzun süreli çalışmalar, bebek ne denli uzun süre emzirilirse beynin de o denli büyük olduğunu göstermiştir. Beyin hacmi bilişsel gelişim ile ilişkili bir özellik olarak kabul edilir.

Anne sütü bebeğin duygusal ve sosyal gelişimini bile artırabilir. Almanya, Leipzig'deki Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences'tan (İnsan Bilişsel ve Beyin Bilimleri Enstitüsü) bir ekibin yaptığı yeni bir çalışmada, araştırmacılar sadece anne sütü ile beslenen sekiz aylık bebekleri bir kişinin mutlu veya korkmuş göründüğü resimlere bakmak suretiyle o kişinin vücut dilinden duygularını tanıma yetenek-

lerini araştırdılar. Sonuçlar çarpıcıydı: Daha uzun süre anne sütü almış olan bebekler, daha kısa süre emzirilenlere göre mutlu vücut ifadelerine daha fazla tepki verdiler. Mutluluk veya kızgınlık gibi temel duyguları yüz ifadelerinden veya vücut dilinden tanıma, bebeklere duygusal ve sosyal gelişimlerinde çok önemli olan bir araç sağlar.

Anne sütü ile beslenme, beynin bu yetenekleri öğrenmeden sorumlu olan bölgelerini nasıl özel olarak değişikliğe uğratır? Yukarıdaki Alman araştırmasının sonuçları, bunu kısmen oksitosin hormonu sayesinde yaptığını ileri sürmekte. Çeşitli duyusal uyaranlar beyinde oksitosin salınmasını artırır: yumuşak bir dokunuş, bebeği emzirmek ya da besin maddelerinin neden olduğu bazı bağırsak duyuları. Bu hormon, hem emziren annelerin (süt akımını bu şekilde uyarır), hem de bebeğin beyninde salgılanır. Oksitosin duygusal yakınlığı ve bağlanmayı teşvik eder, bu da emzirme sırasında salgılanan oksitosinin anne ile bebek arasındaki bağlanmayı güçlendirdiğini akla getirir. Bir çalışmada, uzun süreli emzirmenin bu olumlu etkisinin bebeklerin genetik yapısına bağlı olduğu, zira bu etkinin sadece oksitosin için sinyal sisteminde genetik bir varyasyona (farklılığa) sahip olan bebeklerde görüldüğü bildirilmiştir.

Kendi başlarına hayranlık uyandırıcı olsalar da emzirme ile duygusal tepki arasındaki ilişki üzerine yapılan araştırmalar emzirmenin hangi yönünün beyinde oksitosin salgılanmasından sorumlu olduğu sorusuna değinmemişlerdi. "Emzirme sadece memeden besin verilmesinden daha fazlasıdır," diye yazmıştı araştırmacı Tobias Grossman ve çalışma arkadaşları. Yani bu, bebeğin annesini emerken kurduğu uzun süreli vücut teması ile ilgili yaşadığı olumlu deneyim, (annede oksitosin salınımını uyaran) oral uyarım veya (beyinde opioid benzeri moleküllerin salınımını artıran) süt şekerinin tüketimi ile ilgili olabilir mi? Ya da bunun sorumlusu, anne sütündeki oligosakkaritlerin düzenli alınmasına yanıt olarak bebeğin bağırsak mikrobiyotasında üretilen ve beyne her şeyin yolunda gittiği sinyalini gönderen valium benzeri GABA aminoasiti gibi bazı metabolitler olabilir mi?

Bizim UCLA grubumuzun düzenli olarak probiyotikten zengin yoğurt yiyen yetişkin kadın gönüllüler üzerinde yaptığı beyin görüntüleme çalışmasında, probiyotiklerin Tobias Grossman'ın yukarıda anlatılan çalışmasındaki anne sütü ile beslenen bebeklerinkiyle aynı duygusal beyin bölgelerinin aktivitelerini etkilediğini saptadık. Daha yenilerde yapılmış çalışmalarda, bazı beyin bölgelerinin hacmiyle bağırsak mikrobiyotasının genel bileşimi arasında bir ilişki olduğunu bulduk. Beyin ile bağırsak mikropları arasındaki bu ilişkinin, hem beyin mimarisi, hem de bağırsak mikrobiyal bileşimi gelişim hâlindeyken hayatının erken dönemlerinde oluşması mümkün müdür? Günümüzde bildiklerimize dayanarak, insan sütü oligosakkaritlerinin bebeğin bağırsaklarındaki metabolizma düzeneğine ulaştırılan miktarı ve süresi, bu süreçte çok önemli bir rol oynayabilir.

Yeni Bir Beslenme Tarzı Bağırsak Mikrobiyotanızı Değiştirebilir mi?

Beslenme şekliniz değiştiğinde, bağırsaklarınızdaki mikropların yaşam koşulları da temelden değişime uğrayabilir. Ancak bağırsaklarınızda bu mikroplardan trilyonlarca vardır ve birçoğu hızla çoğalabilir. Bu da —en azından kuramsal olarak— doğal seleksiyonun çabucak harekete geçebileceği ve en iyi uyum sağlayan mikropların yaşamayı sürdürerek diğerlerinin azalmasına veya tamamen yok olmasına yol açacağı anlamına gelir.

Ancak bu tek olasılık değil. Mevcut bağırsak mikropları ayrıca, yeni gerekli işlevleri etkinleştirmek ve artık ihtiyaç duymadıkları diğer işlevleri devre dışı bırakmak için gen ifadelerini değiştirerek yeni koşullara uyum sağlayabilirler. Bu iki olasılığın hangisinin doğru olduğunu ve büyük bir beslenme değişikliğinin bağırsaktaki mikrop karışımını nasıl değişime uğratacağını bulmak için, bazı araştırmacılar sanayileşmiş toplumlarda

yaşayan insanlar arasındaki beslenme alışkanlıklarındaki farklılıkların bağırsak mikrobiyotalarındaki ve bunların ürettikleri metabolitlerdeki değişikliklere yansımasını araştırdılar. Harvard Üniversitesi'nden Peter Turnbaugh'nun grubu sağlıklı bireyleri normal beslenme alışkanlıklarından bitki esaslı bir beslenmeye (tahıllar, baklagiller, meyve ve sebzeler açısından zengin) veya aşırı derecede hayvansal ürünlere dayalı (et, yumurta ve peynirden oluşan) yüksek yağlı bir beslenmeye geçirmenin akut etkisini inceledi.

Normal beslenme alışkanlıklarını kısa süreliğine bitki veya hayvan kaynaklı beslenmeye çeviren kişilerde bağırsak mikrobiyal bileşimi de değişikliğe uğradı. Bu değişiklikler önceden yapılmış olan çalışmalardaki otçul ve etçil hayvanlar arasında gözlenen ya da Batılılar ile tarih öncesi beslenme tarzını uygulayan insanların bağırsak mikrobiyotaları arasında saptanan farklılıklara benziyordu. İlginç şekilde, hayvansal ürünlere dayalı, yüksek yağlı beslenme, insanların temel mikrobiyota yapısında ve belli türlerin sıklığında bitkiye dayalı beslenmeye göre daha fazla etki yapmıştır, bu da böyle bir beslenme tarzının bitkiye dayalı beslenmeye göre kişilerin normalde uyguladıkları beslenmeden daha fazla sapmalarına neden olduğunu akla getirir. Hayvansal ürünlere dayalı beslenme uygulayanlarda safra asitlerine dayanabilen mikroorganizmaların miktarında da artış izlenmiştir (safra asitleri yağların ince bağırsaklardan emilmesi için gereklidir). Bu kişilerde bitkilerde bulunan kompleks şeker moleküllerini metabolize eden bakteri düzeyleri de azalmıştır. Çalışmadan önce vejetaryen beslenme uygulayan kişiler hayvansal ürüne dayalı beslenmeye geçtiklerinde, tarih öncesi ve tarım topluluklarında sıkça görülen mikroorganizmalar azalmıştır, bu da bu tür mikropların bitkisel karbonhidratların metabolize edilmesindeki (parçalanmasındaki) önemini doğrulamaktadır.

Mikrobiyal düzendeki bu değişikliklere ek olarak, mikrobiyal metabolik aktiviteleri de beslenme şeklinde yapılan değişikliklerle ilgili

olarak değişime uğramıştır. Tahmin edileceği gibi, bitkiye dayalı beslenme ve normaldeki beslenme şekli ile karşılaştırıldığında, hayvansal ürünlere dayalı beslenme amino asitlerin fermentasyonuna bağlı oluşan ürünlerin miktarında artışa, karbonhidrat fermentasyonu sonucu oluşan metabolitlerde ise (özellikle kısa zincirli yağ asitlerinde) azalmaya neden olmaktadır.

Çalışmayı yürüten araştırmacıların da vurguladığı gibi, bağırsak mikrobiyotasının yapısını ve işlevsel özelliklerini hızla değiştirebilme yeteneği insanoğlunun hayatta kalmasında önemli bir role sahiptir. Zira bu değişim becerisi, hayvansal ve bitkisel gıdalara ulaşabilmenin iklime ve mevsime bağlı olarak gösterdiği değişkenliğe uyum sağlanmasını mümkün kılar. Ayrıca, bu kabiliyetin, insanların en eski evrimsel atalarımızdan günümüz *Homo sapiens*'ine dönüşümünde uyumsal bir katkı yapmış olması muhtemeldir. Etin kıt olduğu zamanlarda daha kolay bulunabilen bitkisel gıdalara hızlı bir şekilde uyum sağlayabilme yeteneği, günlük kalori ve besin maddesi alımına alternatif bir kaynak sağlamış olabilir. Bu bulgular aynı zamanda insanların neden hızla değişen tedavi edici ve o an moda olan diyetlere (örneğin glutensiz, Atkin, Paleo ve vegan diyetleri gibi) belirgin yan etkiler ve duygusal değişiklikler ya da strese verdikleri yanıtta bozulma olmaksızın uyum sağlayabildiğini de açıklayabilir.

Bağırsak mikrobiyotamızın çok kısa süreli beslenme değişikliklerine hem yapısal olarak, hem de mikropların ürettiği metabolitler bakımından hızla uyum sağlayabildiğine dair bu kanıtlar göz önüne alındığında, Batı toplumlarındaki kentlerde yaşayan ve bitkilere dayalı beslenme uygulamayı seçmiş olan (veganlar ve vejetaryenler) insanlar ile her türden besin maddesini tüketen (hepçil) komşuları arasında belirgin farklılıklar görmeyi bekleriz. Şaşırtıcı şekilde, Pennsylvania Üniversitesi'nden Gary Wu ve ekibi bu fikri doğrulamamıştır. Bu araştırmacılar, omnivor (hepçil) bir grup ile en az altı aydan beri vegan olan kişilerin bağırsak mik-

robiyotası ile bağırsak mikroplarının ürettiği metabolitleri ayrıntılı bir şekilde incelediler. Dünyanın farklı coğrafyalarında doğup yaşamlarını sürdüren kişilerle ilgili önceki çalışmalardan elde edilen sonuçların aksine, hepçil ya da vegan olmayı seçmiş Batılıların bağırsak mikrobiyotasında çok küçük bir farklılık buldular. Bununla birlikte, iki gruptaki bağırsak mikroplarına ait metabolitlerin kanda ve idrarda yapılan ölçümlerinde farklılıklar gözlemlediler; bu farklılıklar veganların aldığı protein ve yağın daha az, karbonhidratın ise daha fazla olduğunu göstermekteydi. Beklendiği üzere, metabolik özelliklerdeki bu farklılığın açıklaması vegan grubun bağırsak mikrobiyotasında bitkisel kaynaklı kompleks şeker moleküllerinin metabolizmasındaki artış ve hepçillerin tükettiği hayvansal kökenli aminoasitler ve lipidlerin miktarındaki yükselme olabilir.

Kısacası, beslenme tarzı, araştırmaya katılan kişilerde mikropların metabolit üretimini değişime uğratırken bu metabolitleri üreten mikroorganizmaların bileşimini önemli oranda değiştirmemiştir. Araştırmacılar, eğer dünyanın farklı yerlerindeki çeşitli insan topluluklarındaki bağırsak mikrobiyota farklılıklarının nedeni beslenme şekli ise bu tür beslenmeye bağlı farklılıkların oluşması için nesillerin geçmesi veya bağırsak mikrobiyotasında uzun süreli bir etki yapabilmesi için bu değişikliğe yaşamın erken dönemlerinde maruz kalınması gerektiğini öne sürdüler.

Yaşamın erken dönemlerinde bağırsak mikrobiyotasının pek çok mekanizma tarafından etkilenebileceğini artık biliyoruz. Bunlar arasında annenin hamilelik ve emzirme dönemindeki beslenme şekli, çevrede maruz kaldığı mikroplar, hem annenin, hem de bebeğin bağırsak mikrobiyomlarını etkileyen beyin-bağırsak sinyalleri bulunur. Mikrobiyota yapısındaki coğrafi farklılıklar, kısmen doğal ortamlardan uzakta, yiyeceklerini marketten ya da restoranlardan edinen büyük metropollerde yaşayan Amerikalı şehir sakinleri ile karşılaştırıldığında, dünyanın izole bölgelerinde, bulundukları ortamla uyum hâlinde yaşayan insanların sahip olduğu çevresel koşullara da bağlı olabilir.

Mikrobiyotamızın uyum sağlayabilme özelliğine karşın, kırsal bölgelerdeki tarım topluluklarının ve avcı-toplayıcıların bizim kaybettiğimiz yeteneklere sahip olduğu da doğrudur. Avcı-toplayıcılarla veya geleneksel tarım toplumlarıyla aynı beslenmeyi uygulamaya karar versek bile hiçbir zaman bitkileri onlar kadar iyi bir şekilde fermente edemez ya da bağırsaklarımızda onların oluşturdukları kadar yararlı metabolitler üretemezdik. Bu "permisif" (izin verici, serbest) bağırsak mikrobiyotası bol miktarda kısa zincirli yağ asiti üretir. Bu yararlı moleküller kalın bağırsak kanserine, inflamatuar bağırsak hastalığına karşı koruyucu olabilir ve bağırsak ile beyin arasındaki iletişimde rol oynamaları olasıdır.

Endüstrileşmiş ülkelerde yaşayan insanlar ise bunun aksine, "restriktif" (kısıtlayıcı) bağırsak mikrobiyotasına sahiptirler. Çok fazla miktarda meyve, sebze ve diğer bitkisel gıdaları tüketseniz bile buradaki mikroplar, bitkisel kaynaklı kompleks karbonhidratları kısa zincirli yağ asitlerine fermente etmede o denli etkili değildir. Böylesine kısıtlayıcı bir mikrobiyal yapı nasıl oluşur?

Wu'ya göre bunun nedeni, yıkılması güç olan bu maddelerin parçalanmasında büyük önem taşıyan *Ruminococcus bromii* bakterisi gibi bazı mikrobik türler olabilir. Bağırsak mikrobiyomunun ekosistemi içinde, aynı metabolitlerin birçoğu mikrobiyal topluluğun farklı üyeleri tarafından üretilip, başkaları tarafından tüketilebilir veya dönüşüme uğratılabilir. Buna karşın, bağırsaklardaki bazı mikrop türleri daha özelleşmiş yeteneklere sahip olup, ince bağırsaklardan sindirilmeden kaçan nişasta parçacıklarını yıkıma uğratabilir. Dirençli nişasta denen bu tür nişasta muz, patates, kök bitkiler, baklagiller ve işlenmemiş tam tahıl gibi çeşitli bitkilerde bulunur. İnsanların çoğunda dirençli nişasta kalın bağırsaklarda tamamıyla kısa zincirli yağ asitlerine fermente olur, ancak bazı insanların bağırsak mikrobiyotası bu özellikten yoksundur.

Sonuçta *Ruminococcus bromii* dirençli nişastanın yıkımını tipik olarak başlatarak kısmen sindirilmiş olan bu maddenin diğer bakteriler tarafın-

dan kullanılabilmesini sağlar. Diğer bakteriler farklı enzimler kullanarak şekerlerin yıkılmasını daha ileri aşamalara taşır. *Ruminococcus bromii* gibi mikroorganizmalar, ekosistemin en iyi şekilde işlev görebilmesinde temel görevleri yerine getirdikleri için bu bakterilere ekoloji jargonunda "türlerin kilit taşı" da denir. Örneğin kurtlar, Yellowstone Ulusal Parkı'nda türlerin kilit taşıdır, çünkü buradaki geyik populasyonunu kurtlar kontrol eder, böylece aşırı otlama kontrol altında tutularak ekosistemin dengesi korunmuş olur. Kurtların yok olması piramidin altındaki pek çok türün üzerinde geniş etki yaparak sonuçta tüm ekosistemin işlevini bozacaktır. Bağırsak mikrobiyomunda, *Ruminococcus bromii* gibi kilit taşı bir türün miktarı azalır veya yok olursa diğer tüm mikrop türleri de işlevlerini (kompleks karbonidratları metabolize etmek gibi) yerine getiremezler. Buna karşın, piramidin altındaki bir tür eksildiğinde, bunların görevlerini diğer oyuncular rahatlıkla yerine getirebilirler.

Bunların tümü şu anlama gelmekte: Batı medeniyetinde dünyaya gelmişseniz vücudunuza yerleşen mikrobiyom da Batılı olacaktır. Bugün vegan olmaya karar verseniz bile bağırsak mikrobiyotanız hepçil bir mikrobiyota olarak kalmayı sürdürecektir. Hayatınızın geri kalan kısmında Paleo (taş devri) diyeti uygulasanız da bağırsak mikrobiyotanız bir avcı-toplayıcının mikrobiyotasına dönüşmeyecektir. Bununla birlikte, ürettiğiniz mikrobiyal metabolitler tükettiğiniz besinlere bağlıdır.

Bununla beraber siz ve komşunuz çok benzer şekilde besleniyor olsanız bile bağırsaklarınızdaki mikrop türleri onunkilerden farklı olacaktır. Bağırsaklarımızdaki mikropların sahip oldukları genler ve ürettikleri metabolitler bakımından benzer görünsek de diğer insanlarla paylaştığımız ortak mikrobiyal tür sayısı oldukça azdır. San Diego'daki California Üniversitesi'nden önde gelen bağırsak mikrobiyom uzmanı Rob Knight'ın dediği gibi, bağırsak mikrobiyomu aynı işlevi görebilen farklı mikrobiyal türlerden oluşan büyük ölçekte bir ekosistem gibidir. Bir resimde yer alan iki çayır özellikle ormanla karşılaştırıldığında bir-

birlerine benzer görünebilir. Ancak bu çayırlarda yaşayan ve benzer görünen bu ortamları yaratan yüzlerce bitki ve hayvan türü bakımından her iki çayır birbirinden oldukça farklı olabilir.

Bir müziksever iseniz bağırsak mikrobiyotanızın yapısı ile işlevi arasındaki ilişkiyi gözünüzde farklı bir şekilde canlandırabilirsiniz. Los Angeles veya Berlin Filarmoni gibi defalarca dinlediğiniz ve en çok beğendiğiniz bir orkestra büyük olasılıkla vardır. Konserlerine gittiğinizde bu orkestralarda yer alan müzisyenlerin çoğu her zaman aynı olsa da çaldıkları müzik, ister Beethoven'ın, ister Mahler'in, isterse Mozart'ın bir senfonisi olsun, kendilerine verilen notalara bağlı olarak tamamen farklıdır. Yani söz konusu sağlığınız olduğunda, mikropların türünün ne olduğu, bunların yaptığı işlerden daha az önemlidir. Tıpkı orkestradaki müzisyenlerin her birinin kimliğinin, çaldıkları müziğin size verdiği keyiften daha az önemli olması gibi.

Beslenme Bağırsaklarla Beyin Arasındaki Konuşmayı Nasıl Değiştirir?

Wu'nun çalışmasının gösterdiği gibi, bağırsaklarımızdaki mikroplar besin kaynaklarındaki çarpıcı değişikliklere kendi beslendikleri yiyecekleri ve ürettikleri metabolitleri değiştirerek uyum sağlayabilirler. Bu özellik, bağırsaklarda yer alan evrimsel bilgeliğin bir parçasıdır. Bu bilgeliğin bağırsak-mikrobiyom-beyin eksenimize nasıl yerleştirildiğinden ve bize sadece mükemmel işlev gören bir sindirim sistemini değil, aynı zamanda geleceği öngörmemize yardımcı olan içten gelen hislerden oluşan bir kütüphane ile dünyadaki tehlikelerin farkına varışımıza ince ayar yapmamıza yardımcı olan içgüdüleri sağladığından daha önce bahsetmiştik. Burada önemli olan, bağırsak mikrobiyomumuz ve onun beyinle olan bağlantısı yaşamın erken dönemlerinde programlanmış

olsa da bu durum hayat boyu esnekliğini koruyarak yeni durumlara uyum sağlayabilir.

Bu kitap boyunca, beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenimizin içimizde ve dışımızda olup biten değişikliklere mükemmel şekilde uyum gösterebilen ve bağışıklık sistemimizle, metabolizmamızla, sinir sistemimizle ve vücudumuzdaki diğer tüm sistemlerle karmaşık bağlantılara sahip olan bir süperbilgisayara benzetilebileceğini anlattım. Beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenimizin uyum gösterebilme yeteneği, insanların (yakın zamana kadar) doğal çevreye yakından bağlantılı olan tarih öncesi yaşam tarzından kocaman şehirlerde yaşadığımız ve çoğu kez dünyanın uzak diyarlarından gelen yiyecekleri tükettiğimiz bir yaşam tarzına geçiş yapabildiği gerçeği ile net şekilde kanıtlanmıştır. Bağırsak mikrobiyomumuz ağızdan aldığımız modern ilaçlar, böcek öldürücüler ve kimyasal maddeler gibi daha önce hiç karşılaşmadığı maddeleri bile metabolize etmeyi öğrenebilir.

Bu çok yönlülük nedeniyle, bağırsaklarınızda oluşan metabolitlerin yediğiniz besinlerin tipine göre değişiklik göstereceğini öne sürmek mantıklı olacaktır. Dirençli nişasta gibi bitki kaynaklı kompleks karbonhidradratların yıkımı sonucu oluşan metabolitler, et, süt, yumurta ve peynirde bolca bulunan amino asit ve yağların yıkımı ile oluşanlardan tamamen farklıdır. Örneğin, başlıca birkaç kısa zincirli yağ asidi gibi oldukça sınırlı çeşide sahip olan karbonhidrat metabolitlerine karşın, vücudumuz proteinleri amino asit adı verilen 20 farklı çeşit temel yapı taşına parçalayarak sindirir. Kalın bağırsaklardaki mikroplar da bu amino asitleri fermente ederek sinir sistemi ile etkileşime girebilen çok daha fazla çeşitte metabolite dönüştürür.

Sindirilmemiş bitki kaynaklı karbonhidratların çoğu, kalın bağırsaklardaki mikroplar tarafından bütirat (yağlı kokusundan dolayı bu adı

almıştır*) ile asetat gibi kısa zincirli yağ asitlerine ve karbondioksit (dışkıya kötü kokuyu veren) metan ve hidrojen sülfit gibi gazlara metabolize edilir. Bütirat, bitkisel gıdalardan zengin beslenmenin bağırsak-beyin ekseninin sağlığı üzerinde ne denli etkili olduğunu gösteren mükemmel bir örnektir. Bu yağ asidi sadece kalın bağırsağın iç yüzeyini kaplayan hücreler için besin kaynağı olmakla kalmaz, aynı zamanda enterik sinir sistemi üzerinde de pek çok sağlıklı etkide bulunur. Bütirat ayrıca bağırsak ile beyin arasındaki iletişimde anahtar role sahip bir oyuncu olup, beyni yüksek yağlı beslenmenin veya yapay tatlandırıcıların neden olduğu düşük dereceli inflamasyona karşı da korur.

Beslenme tarzındaki değişikliğin beyninizde yapması muhtemel onca etkiyi göstermek için, insan bağırsak mikrobiyomunun birbirinden farklı 500.000 çeşit metabolit üretebildiği, hep birlikte metabolom adı verilen bu bileşiklerin çoğunun da nöroaktif olduğu, yani sinir sisteminize etki edebileceği öne sürülmüştür. Bazı mikroorganizmalar hormonlar, nörotransmitterler ve sinir sistemiyle doğrudan iletişim kurabilen diğer moleküller de dâhil olmak üzere 50 farklı metabolit üretebilir. Aynı zamanda, herhangi bir metabolitin diğer metabolitlerle nasıl birleştiğine bağlı olarak, 40.000'e varan sayıda farklı varyasyonu (çeşidi) bulunabilir. Bu metabolitler yaklaşık 7 milyon gen tarafından üretilir ki bu sayı, insanda bulunan 20.000 genden kat kat fazladır.

Özellikle bitkisel kaynaklı çok farklı çeşit yiyecek tükettiğimiz ve bağırsaklarımız akıl almaz sayıda mikrop türü barındırdığı için, kanımızda dolaşan metabolitlerin yüzde 40'ının kendi hücrelerimiz ve dokularımız tarafından değil, bağırsaklarımızdaki mikroplar tarafından üretildiği tahmin edilmektedir. Aslında, bağırsak mikrobiyomunuzun beyin hücreleri dâhil, vücudunuzdaki her hücreyi etkileyebilecek oldukça karmaşık bir sinyal sisteminde rol oynadığı anlaşılmakta. Bu mikrobik

* *Butter*, İngilizcede tereyağı anlamına gelir.—ç.n.

metabolitlerin kendi başlarına veya daha büyük olasılıkla başkalarıyla birlikte üzerimizdeki etkilerini çözmek için yıllarca araştırma yapmamız gerekse de bu etkilerin çok büyük olduğuna ve beyin ile beyin-bağırsak ekseninine ait bozuklukların oluşumunda ve bu rahatsızlıkların tedavisinde beslenmenin rolünü kavrayış biçimimizde çığır açacağına hiç kuşkum yok. Diğer bir deyişle, bağırsaklarınızdaki mikrop orkestrası yetkin ve deneyimli müzisyenler ile dolu olup, yaşamın ilk yılından itibaren performans sergilemeye hazır durumdadır. Seçtiğiniz beslenme şekli, orkestranın sadece çaldığı parçaları değil, aynı zamanda bu parçaların kalitesini de belirler. Sonuçta bu senfoni orkestrasının şefi sizsiniz.

9

KUZEY AMERİKA'DAKİ BESLENME DÜZENİNİN ŞİDDETLİ SALDIRISI: EVRİM NEYİ ÖNGÖRMEDİ

Her zamanki koşuşturma günlerinden biriydi. Sabah uyuyakaldınız, kahvaltı bile yapamadan evden fırlayıp çıktınız, sabah trafiğine takıldınız ve işe yarım saat geciktiğiniz için çok önemli bir toplantının başını kaçırdınız. Bunu telafi etmek için, bir saat fazla mesai yaptınız ve kızınızı antrenmandan alamayacağınızı haber verdiğinizde eşiniz ve kızınızdan bir sürü laf yediniz. Telaşlı gününüz nihayet sona ererken, akşam üzeri saat 6'da işten çıktınız. Yolunuzun üzerindeki bir benzin istasyonunda durup arabanızın neredeyse boşalmış deposunu doldurdunuz. Oradan bir paket patates cipsi ve çikolata kapıp, arabada ikisini de silip süpürdünüz. Eve geldiğinizde neşeniz az da olsa yerine gelmişti.

Çoğumuz böyle bir senaryo yaşamıştır; fazlasıyla stresli ya da endişeli olduğumuz günler, bizi biraz daha iyi hissettiren çörek, simit, kek, şeker gibi yiyeceklere elimiz gider. Duygusal durumumuz, bedenimize yağ ve şeker alımımızla yakından ilişkilidir ve çoğumuz ne yediğimize pek dikkat etmeyiz. Aslında, Amerikalıların beslenmesindeki kalorinin yüzde 35'ten fazlası yağdan gelir, bu yağın da çoğu hayvansal kaynaklıdır. Her ne kadar bazı Kuzey Avrupa, hatta Akdeniz ülkelerinde

(Yunanistan gibi) toplam yağ alımı Amerika'dakine benzer olsa da, Kuzey Amerikalıların beslenme tarzında hayvansal yağ tüketimi Akdeniz beslenme şekliyle karşılaştırıldığında dikkat çekici derecede fazladır. Bu aşırı hayvansal yağ alımı ile birlikte çok fazla şeker tüketimi, Amerika'daki obezite epidemisinin oluşmasında önemli bir faktördür. Ancak daha da az bilinen şey, hayvansal yağdan zengin beslenmenin aynı zamanda aşırı yiyecek tüketimine, hatta yiyecek bağımlılığına katkıda bulunduğudur. Bağırsaklarımızdaki mikroplar da bu bağlantıda önemli bir rol oynuyor olabilir. Diğer yandan, yeni yapılan epidemiyolojik çalışmalarda elde edilen kanıtlar, hayvansal yağın az olduğu Akdeniz tarzı beslenme gibi yemek alışkanlıkları sadece bel ölçünüz, metabolizmanız ve kalp damar sağlığınız üzerinde olumlu sonuçlara yol açmakla kalmaz. Bu tür beslenme biçimleri, aynı zamanda bazı tür kanserler ve depresyon, Alzheimer ve Parkinson hastalığı gibi ciddi beyin hastalıklarının oluşma riskini de azaltır.

İnsanlarda ve hayvanlarda yapılan araştırmalar, aşırı miktarda hayvansal yağ tüketimi ile hastalığın başlangıcı arasındaki (beyin hastalıkları dâhil) anahtar ilişkinin kronik bir şekilde oluşan düşük dereceli inflamasyon olduğunu göstermiştir. Bağırsaklarda başlayan inflamasyon tüm vücuda yayılarak kritik beyin bölgelerine ulaşabilir (iştahı kontrol eden bölge gibi). Bağırsaklarımızdaki mikroplar bu süreçte önemli bir rol oynarlar. Bu şekilde, hayvansal yağdan zengin, bitkisel kaynaklardan fakir, kimyasal madde ve koruyucu katılmış modern Kuzey Amerika beslenme tarzı, bağırsak-beyin-mikrobiyom eksenini yeniden programlar ama bu programlama pek de iyi yönde olmaz. Tarımsal ve gıda işleme yöntemlerimizdeki rahatsız edici değişimleri göz önüne aldığımızda, beslenme tarzımızdaki bu değişiklik, insan fizyolojisinde çok tehlikeli bir dönüm noktasına yol açtı.

Cesur Yeni Beslenme Düzenimiz

Evrimimiz süresince insanların, mevcut yiyecek kaynaklarına bağlı olarak, hayvansal proteinden zengin beslenme ile bitkisel kaynaklara dayalı beslenme arasında geçişler yapabildiklerini tartıştık. Bunun için bağırsaklarımızdaki mikroplara, sahip oldukları muazzam sayıdaki genlere ve yiyeceklerimizdeki maddeleri tespit edip, bunları yararlı metabolitlere dönüştürme yeteneklerine teşekkür etmeliyiz. Bu mikroplar sayesinde, sahip olduğumuz beslenme şeklindeki değişikliklere alışmamız için metabolizmamızı ve gıda alımımızı ayarlamamız mümkün olur. Ancak, Yanomami veya Hazda halklarının beslenme alışkanlıklarında gördüğümüz gibi, atalarımız sadece yiyeceklerin kısıtlı olduğu ve zor elde edildiği bir çevrede değil aynı zamanda yağlı ve rafine şekerli gıdaların neredeyse hiç bulunmadığı bir ortamda evrim geçirdiler. Diğer bir deyişle, evrim günümüz Kuzey Amerika beslenme düzenini hiç beklemiyordu. Bağırsak-mikrobiyom-beyin eksenimiz bu beslenme şeklinin yol açtığı sonuçlara pek de hazırlıklı değildir.

Sindirim sisteminizi enerji üretmek için her türlü yanıcı maddeyi yakabilen bir türbinli motor olarak düşünürseniz, istediğiniz her şeyi sindirerek metabolize edebileceğiniz sonucuna varırsınız. Aslında, bu "motor" benzetmesi gıda endüstrisi için kritik öneme sahiptir. Milyonlarca tüketici çekici gelen bir biçime, tada ve kokuya sahip olduğu sürece "gıda" olarak etiketlenen her şeyi satın almaya isteklidir. Ancak beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenimizi davranışlarımızı ve bedenlerimizi içimizde ve dışımızda süregiden değişimlere devamlı olarak adapte etmeye çalışan bir süperbilgisayar bilgi işlemcisi olarak düşünürsek günümüzde olup biteni daha iyi anlayabiliriz.

Ucuz, yüksek oranda bağımlılık yapan yiyecekleri üreten, işleyen ve pazarlayan şirketlerin kâr amaçlı eylemlerinden güç alan değişimler, beslenme şeklimizi son birkaç on yılda tamamen değiştirmiştir. Bu da

beynimiz, bağırsaklarımız ve mikrobiyomumuz arasındaki etkileşimleri değişime uğratmıştır. Garip şekilde, bu değişim sadece insanlarda değil, çiftlik hayvanlarında (ve evde beslediğimiz hayvanlarda) da görülmektedir.

Bağırsaklarımızdaki mikrobiyomun hayvan ya da bitkiye dayalı beslenme düzeninde hızlı geçişlerde hiç sorun yaşamadığını biliyoruz. Aslında, tarih öncesi atalarımız tarafından yüzbinlerce yıl boyunca benimsenmiş olan omnivor (hepçil) beslenme biçimi, hayvansal ürünlerin sınırlı olduğu zamanlarda başvurulan bir seçenek olarak vejetaryenlikle birlikte, bizim gerçek beslenme şeklimiz olabilir. Ancak günümüzün hayvansal ürünleri atalarımızın yediğinden ve onların soyundan gelen az sayıdaki insanın tarih öncesi izole topluluklarda şu an yemeyi sürdürdüklerinden tamamen farklıdır. Bu ilk insanların yediği et, yabani hayvanlar, balık, kuş ve böcekler de dâhil çok çeşitli hayvan türlerinden elde edilmekteydi. Bu ette günümüz ticari et ürünlerine kıyasla şaşırtıcı derecede az yağ bulunmaktaydı. Bu hayvanlar doğal ortamlarda özgür ve kısıtlamasız şekilde dolaşmakta, çok çeşitli bitki ve diğer canlılarla beslenmekteydi. Bu hayvanlar kendilerini sağlıklı ve hastalıklara karşı dirençli kılan, bozulmamış ve çok çeşitli mikrobiyomlara sahiptiler.

Bol miktarda hayvansal proteine ulaşabilmek biz insanlara şüphesiz önemli yararlar sağlamıştır. İnsanın evrimi süresince beynimizin daha büyük hâle gelmesinde başlıca rolü oynamış ve geçen yüzyıl içinde boy ortalamamızın artmasına yardımcı olmuştur.

Fakat atalarımızın protein kaynağı olan hayvanların aksine, şu anda sahip olduğumuz çiftlik hayvanları yaşamlarını sıklıkla daracık yerlerde geçirmekte ve sindirim sistemlerinin baş edemeyeceği ama olabildiğince çok ve çabuk şekilde şişmanlatan yemlerle (mısır) beslenmekteler. Yemlerine bağırsak mikroplarının çeşitliliğini azaltan ve bu hayvanları ciddi bağırsak enfeksiyonlarına karşı savunmasız hâle getiren antibiyotikler ve diğer kimyasal maddeler karıştırılmakta. Tüm bu nedenlerden

dolayı, bu hayvanlardan elde edilen et, yumurta ve süt ile bu ürünlerin günümüzün işlenmiş gıdalarındaki (çoğu kez artık gıda olarak tanınamayacak hâle gelen) türevleri 50 yıl öncekilerden bile çarpıcı şekilde farklı olup, beslenme şeklimizi temelden değişime uğratmıştır.

Ne yazık ki evrim, savunma sistemlerimizi bu değişikliklere karşı programlayacak yeterli zamanı bulamadı. Sonuçta cesur yeni besin kaynaklarımız, bedenlerimizi hazırlıksız yakaladı. Üstelik yakın zamana kadar, insanlar bu tehlikelerden habersiz olup önlem almaya başlamamıştı.

Yüksek Hayvansal Yağlı Beslenme Beyninize Nasıl Zarar Verir?

Büyük kısmı günümüz gıda endüstrisi tarafından üretilmiş yiyeceklerden kaynaklanan modern beslenme tarzımız vücudumuz ve beynimiz için neden zararlıdır?

Bilim insanları yıllarca kronik hastalıklarla fazla kilolu olmayı ve obeziteyi ilişkilendirmiştir. Söylendiğine göre, vücudumuzdaki, özellikle (iç organ yağlanması denen) karnımızdaki yağ hücreleri, sitokin veya adipokin adı verilen, kanda dolaşarak kalbe, karaciğere ve beyne ulaşan inflamatuar moleküllerin başlıca kaynağıydı. Bu inflamatuar moleküllerin "metabolik endotoksemi" olarak da bilinen ve kalp damar hastalığı ile kanser riskini artıran, düşük dereceli inflamasyonun asıl nedeni oldukları düşünülüyordu. Depresyon ile Alzheimer ve Parkinson hastalıkları gibi beyin hastalıkları bu periferik metabolik süreçlerle nadiren aynı bağlamda değerlendiriliyordu.

Bu kuram, kilonuz normal sınırlarda olduğu ve bel ölçünüz artmadığı sürece, herhangi bir kötü etki olmaksızın sucuklu kahvaltıların, hamburgerin, sosisli sandviçin ve yağ yüklü tortilla cipsin keyfini çıkarabileceğinizi ileri sürüyordu.

Ancak tek bir yağlı öğünün bile bağırsaklarınızdaki bağışıklık sistemini düşük dereceli inflamasyon moduna sokabildiğini ve düzenli olarak yüksek hayvansal yağla beslenmenin kişi obez olmadan çok önce inatçı düşük dereceli inflamasyonu başlatabileceğini artık net bir şekilde biliyoruz. Akşam yemeğinden sonra lezzetli bir dilim pastayı veya çikolatalı dondurmayı midenize yuvarlamak gibi bağırsağınızdaki bağışıklık sisteminin tek bir kez devreye sokulduğu durumların beyninizde herhangi bir kötü etki yapması pek olası değildir. Bununla birlikte, hayvansal yağlarla kaplı yiyecekleri düzenli olarak tükettiğinizde hikâye değişir.

Günümüzde, yemeye bayıldığımız tüm şeylerin içinde çok fazla miktarda hayvansal yağ gizli ve hepimiz bu lezzetli yiyeceklere arzu duyarken ve mideye indirmekten büyük keyif alırken, onlar da bağırsak mikrobiyotamızı ve metabolitlerini gizlice manipüle etmekteler. Bu manipülasyonun nasıl gerçekleştiğini anlamak için, bağırsak-beyin ekseninin yiyecek alımımızı nasıl düzenlediğine kısaca bakmamız gerekli.

Yeterince yemek yediğinizde beyninize yemeyi durdurması ve mideniz boşken yeniden acıkmış hissetmemiz için sinyal gönderen lisan, iştahı uyaran veya kapatan hormonları içerir, sonunculara tokluk hormonları adı verilir. Bu bağırsak hormonları yemek ile ilgili davranışlarımızın baş yöneticisi olan ve hipotalamus denen beyin bölgesidir. Sistem düzgün işlediğinde, hipotalamus fiziksel aktivitenize, sıcaklığa ve metabolizmanızı etkileyen diğer etmenlere göre vücudunuzun o gün içinde kaç kaloriye gerek duyduğunu kesin bir şekilde hesaplayabilir. Hipotalamus beyinde en çok bağlantısı olan bölgelerden biridir, bu da çok sayıda hayati bilgi toplayabilme ve beynin diğer bölgelerini etkileyebilme yeteneğini gösterir. Bu bilgilerin büyük bir kısmı, çeşitli bağırsak hormonları ve vagus siniri sinyalleri şeklinde bağırsaklardan gönderilir.

Acıktığınızda, midenizin iç tabakasını kaplayan hücrelerin arasında dağılmış hâlde bulunan enteroendokrin hücreler, açlık hormonu da denen ghrelin adlı hormonu salgılar. Bu hormon ya kan yolu ile beyne

gider ya da beyne doğrudan sinyal göndermek için vagus sinirinin uçlarını uyarır. Buna karşılık, yeterince yediğinizde, ince bağırsaklarınızdaki enteroendokrin hücrelerden kolesistokinin ve glukagon benzeri peptid gibi farklı bir grup iştah baskılayıcı hormon salınarak sistem devre dışı bırakılır ve iştah baskılanır.

İnsanoğlunun yeryüzündeki varlığı süresince bu sistem çoğu kez gayet iyi işlemiştir. Alınan gıda miktarlarında ve fiziksel aktivitelerde görülen dalgalanmalara rağmen uzun süre boyunca insanların kilosu pek değişiklik göstermemiştir. Yıllar süren kıtlık ya da kuraklıklar sırasında ve eski çağlardaki tarih öncesi beslenme şeklinden günümüzdeki modern beslenme tarzlarına geçişte, bizi hayatta tutan hep bu sistem olmuştur. ABD'deki pek çok kişi içinse artık eskisi gibi işe yaramıyor. Son 50 senedir iştah kontrolünde gerçekleşen bu değişimler günümüzdeki obezite salgınında önemli rol oynamakta.

Peki, ne oldu da iştah kontrol sistemimiz düzgün şekilde çalışmayı durdurdu?

Geçen birkaç yıl içinde, araştırmacılar bu soruya yanıt vermeye çalışıyorlar. Hayvan deneylerinden biliyoruz ki düzenli olarak yağlı beslenme hem bağırsak, hem de beyin düzeyinde verilen tokluk yanıtını azaltarak yeterince yediğinizi bildirme kapasitenizi düşürebilir. Bunu her iki bölgede de düşük dereceli inflamasyona neden olarak yaptığına dair güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Bu inflamasyon, bağırsaklarda normalde hipotalamusa doyduğunuzu haber veren vagus sinirinde bulunan alıcılardan gönderilen tokluk sinyallerine karşı olan duyarlılığı azaltır. Hipotalamusta ise bağırsaklardan gelen tokluk sinyallerini azaltır.

Peki ama beslenme şekli inflamasyona nasıl yol açar? Bu konudaki yeni bilgilerin ortaya çıkardığı gibi, bağırsak mikrobiyotanız burada anahtar rol oynar.

Bağırsaklarınızdaki Mikroplar İştahın Kontrolüne Nasıl Yardımcı Olurlar?

Yağlı bir yemek yediğinizde, bütün vücudunuzdaki inflamatuar (yangı yapıcı) moleküllerin kan düzeyleri artar. Bunlar arasında sitokinler ve gram negatif bakteriler olarak bilinen bazı bağırsak bakterilerinin hücre duvarının bir parçasını oluşturan lipopolisakkarit (LPS) adlı bir madde bulunur. Gram negatif bakteriler *E. Coli* ve salmonella gibi pek çok patojen içerse de hayvansal yağdan zengin beslendiğimizde sayıları artan Firmicutes and Proteobacteria sınıfına ait olan bakteriler gibi bağırsaklarımızdaki mikrobiyotanın baskın grupların çoğunu da kapsar. Bir bağırsak mikrobu bağırsakların iç yüzeyini kaplayan hücrelere yaklaştığında, bu hücreler mikrobun dış kısmındaki LPS'i tanıyarak ona bağlanmak için bir reseptör (alıcı) kullanırlar. LPS, başka inflamatuar molekülleri (sitokinler) üretmesi için bu hücreleri uyarır, bağırsaklardaki geçişkenliği artırır ve bağırsaklardaki bağışıklık hücrelerini harekete geçirir.

Normal şartlar altında, 6. Bölüm'de anlattığımız gibi, bazı bariyerler LPS ve diğer mikrobik inflamatuar sinyallerin bu olayları başlatmasını engeller. LPS düzeyleri (hayvansal yağdan zengin beslenmeye bir tepki olarak) arttıkça, molekül bu bariyerlerde gedikler açmaya başlar ve bağırsaklardaki bağışıklık sistemini sitokin üretmesi ve beyin dâhil vücudumuzun uzak bölgelerine de ulaşması için harekete geçirir. Bu moleküller beyne ulaştıklarında, beynin bağışıklık sistemine ait olan glia hücrelerine erişerek bu hücrelerin inflamatuar moleküller üretmesine ve yakınlardaki beyin hücrelerini hedef almasına yol açar. Hipotalamusta, bu tür inflamatuar değişiklikler, iştah düzenleme merkezinin bağırsaklardan ve vücudun diğer bölgelerinden gelen tokluk sinyallerine karşı daha az tepki göstermesine neden olur.

Elde edilen daha pek çok kanıt, yağdan zengin beslenmenin sistemik (yaygın) inflamasyona yol açmasında bağırsak mikroplarının merkezi bir rol oynadığını desteklemektedir. Birkaç yıl önce, Georgia Eyalet Üniversitesi'nden mikrobiyom uzmanı Andrew Gewirtz, doğuştan gelen bağışıklık yanıtında yer alan farklı bir grup toll benzeri reseptörü genetik olarak yok etti. Bu reseptörlerden yoksun olan hayvanlar obez oldular ve metabolik sendromun tüm özelliklerini göstermeye başladılar: insülün hormonuna karşı direnç gelişimi, kan şekeri düzeylerinde yükselme ve trigliseridlerde artış. Bu hayvanların doymak bilmez iştahlarına bağlı görülen ağırlık artışı, tokluk mekanizmalarında bir bozukluk olduğunu akla getirmekteydi.

Daha sonra araştırmacılar çok ilgi çekici bir şey buldular. Bu obez, genetik olarak değiştirilmiş farelerin bağırsak mikropları normal farelerinkinden farklıydı. Gewirtz'in ekibi bu farelerin dışkısını mikropsuz zayıf farelere aktardığında, zayıf olan hayvanlar, verici farelerdeki metabolik özelliklerin aynısını gösterdiler. En önemlisi de, bu fareler de sınırlanamayan bir iştahla yemeye başlayarak obez oldular. Hayvanların bağırsak mikrobiyotalarındaki değişimler ve bu mikropların bağırsağa dayalı doğuştan gelen bağışıklık sistemi ile olan etkileşimlerinin farklılaşması, önceden bahsettiğimiz düşük dereceli sistemik inflamasyon olan metabolik toksemiye yol açıyor olabilir. Bu inflamatuar sinyaller hipotalamusa ulaşır ulaşmaz, iştahı kontrol eden mekanizmaların dengesi bozulur.

Yüksek yağlı beslenme sadece hipotalamusun iç işleyişini değişime uğratarak iştahınızı değiştirmekle kalmaz, ayrıca bağırsak duvarında yer alan iştahla ilgili alıcıların bazılarını değiştirerek iştah kontrolünüzden de ödün verebilir. Davis'teki California Üniversitesi'nden sinir bilimci Helen Raybould ve ekibi, yüksek yağlı beslenmenin vagustaki duyusal sinir uçlarının duyarlılığını değiştirerek iştahın artmasında ve baskılanmasında rol oynayıp oynamadığını ve bu değişikliklerin besin alımının

engellenmesini bozup bozmadığını araştırdılar. Bu araştırmacılar önceki çalışmalarında, yağ varlığında bağırsaklardan salınan tokluk hormonu kolesistokininin bu sinir uçlarını "açlık modu"ndan "tokluk modu"na geçirebildiğini saptamışlardır. Sıçanları yüksek yağlı yiyeceklerle sekiz hafta boyunca beslemenin bazılarında aşırı yemeye ve ağırlık artışına yol açtığını gösterdiler. Bu aşırı yemenin, bağırsaklardaki vagus sinirine ait alıcıların üzerindeki reseptör sayısındaki artışla ilişkili olduğu saptanmıştır. Bu reseptörler beslenmeyi uyarırlar; aşırı yeme aynı zamanda iştahı azaltan leptin hormonuna karşı bir direnç gelişmesi ile bağlantılıdır.

Rahatlatıcı Gıda Kapanı

Düşük dereceli inflamasyon iştah mekanizmalarımızı bozuyor ve beynimiz ile bağırsaklarımızı olumsuz yönde etkiliyorsa, stres altındayken niçin sağlıksız, yağlı yiyeceklere karşı şiddetli bir arzu duyarız? Trafikte takılıp kaldığımızda veya bir işi vaktinde yetiştirmek için cebelleşirken, neden elimize bir havuç ya da elma alıp bunları kemirmeyiz?

Yağlı ve şekerli yiyeceklerin sağlıklı insanlardaki stres azaltıcı etkisinin altında yatan olası mekanizmaları açıklayan, insanlar ve hayvanlar üzerinde yapılmış pek fazla çalışma yoktur. Örneğin, bazı laboratuvarlar, kronik stres altındaki sıçanların yağlı yiyecekler yemelerine veya şekerli içecekler içmelerine izin verildiğinde, stres sistemlerinin bu tür "rahatlatıcı" yiyecek verilmeyen sıçanlara göre aşağı regülasyon gösterdiği saptanmıştır. Benzer şekilde, yaşamlarının erken dönemlerinde olumsuzluklar yaşayan (doğduktan sonra annelerinden stresli bir şekilde ayrılan) yetişkin sıçanlara çok lezzetli, yağ oranı yüksek yiyecekler verildiğinde, bu besinler strese yanıt sistemlerinin yukarı regülasyonunu tersine çevirmiş, kaygı ve depresyona benzer davranışlarında azalmaya yol açmıştır. Bu fare deneylerinin sonuçlarından ilham alan bazı araştırmacılar, insanların da strese girdiklerinde

veya olumsuz duygusal durumunda iken rahatlatıcı yiyecekler yediklerinde benzer şeyleri yaşayıp yaşamayacaklarını araştırmaya inceledi.

UCLA'daki Psikoloji Bölümü'nden Janet Tomiyama ve ekibi, sağlıklı deneklerin laboratuvarda oluşturulan akut bir strese duyarlılığın, daha önceden de stres verici olaylar sonrasında artmış rahatlatıcı yiyecek tüketimi hikâyesi ile ilişkili olup olmadığını ve bunun obezite oranında bir artmaya neden olup olmadığını araştırdılar. Hipotezlerini hayvanların sürekli lezzetli yiyecekler yediklerinde karın bölgelerinde yağ biriktirdikleri, bunun da kronik stres altındaki hayvanlarda strese karşı verilen tepki sistemini engellediği gerçeğine dayalı olarak kurdular. Kuramlarını test etmek için, 59 sağlıklı kadına laboratuvarda stresli bir görev verdiler. Deneklerin kanındaki stres hormonu kortizolün düzeylerini ölçtüler ve görevi yaparkenki stres deneyimlerini öznel olarak grafikte işaretlemelerini istediler. Hayvanlarda yapılan deneylerin sonuçları ve araştırmacıların hipoteziyle uyumlu şekilde, en az strese giren ve kortizol tepkileri en düşük olan kadınlar, stresli durumlarda rahatlatıcı yiyecekler yediklerini bildiren ve obezite oranı daha yüksek olanlardı. Bu sonuçları başka türlü açıklamak mümkün olsa da araştırmacılar, stres altındayken düzenli olarak rahatlatıcı yiyecekler tüketen kadınlarda strese karşı fizyolojik tepkilerin azaldığını ileri sürdüler. Ne yazık ki stresin yiyeceğe bağlı olarak bu şekilde azalmasının bedeli kilo artışı ve vücudumuzla beynimizdeki diğer tüm yıkıcı değişimlerdir.

Belçika'daki Leuven Üniversitesi'nde psikiyatrist olan Lukas Van Oudenhove, sağlıklı gönüllülerde yağlı gıda alımının kişisel duygu durumu değerlendirmesi ve beyindeki özel duygusal bölgelerdeki tepkiler gibi çeşitli öznel parametreler üzerindeki etkilerini belirlemek için, öznel beyanları ve fMRI kullanarak beyin tepkilerini inceledi. Deneklere 30 dakika süresince hüzünlü veya nötr klasik müzik dinletilerek ve aynı anda üzüntülü veya nötr duygu ifadeli yüz görüntüleri gösterilerek üzüntü veya nötr duygular oluşturuldu. Daha sonra küçük bir plastik sondayla denek-

lerin midelerine doğrudan yağ verildi. Kontrol grubundaki deneklere ise su verildi. Olumsuz uyaran süresince duygu durum değerlendirmeleri ve beyindeki duygusal bölgelerin aktivasyonu, hem üzüntü hissinde, hem de beyin tepkilerinde bir artış olduğunu net bir şekilde gösterdi. Deneklerin midelerine yağ asitleri verildiğinde, hem öznel üzüntü hissi hem de buna eşlik eden beyin tepkileri azalmıştı. Bu da yüksek oranda yağ alımının duygusal olarak rahatlatıcı bir etkisi olduğu görüşünü desteklemekteydi. Bağırsakların, enteroendokrin hücrelerin ve vagus sinirinin ince bağırsaklardaki yağ varlığına nasıl tepki verdikleri ile ilgili birçok şey öğrenmiş durumdayız. Bu etkileşimlere dayanarak, yağ asitlerinin, kan dolaşımı veya vagus siniri aracılığıyla beynin duygusal bölgelerine ulaşan sinyal moleküllerinin bağırsaklardan salınımını tetikleyerek insanlardaki duygu durumunu pozitif yönde etkilediğini ileri sürülebiliriz.

Ne yazık ki sağlıksız beslenme alışkanlıklarının beynimiz ve davranışlarımız üzerindeki olumsuz etkileri sadece iştah kontrolü ve strese verdiğimiz tepkilerle sınırlı değildir. Yeni bulunan bilimsel kanıtlar, bu tür alışkanlıkların beynin işlevinde değişiklikler yaparak daha ciddi sonuçlara yol açabileceğini düşündürüyor.

Yiyecek Bağımlılığı: Yağlı Beslenmenin Önlenemez Yeme Arzusu Üzerindeki Etkileri

"Bağımlı davranış" terimi genel olarak uyuşturucularla ve alkolle ya da takıntılı cinsel davranışlarla bağlantılı olarak kullanılsa da bu terim genelde yemek yemek ve aynı zamanda şeker gibi belli tür yiyeceklerin tüketimi için de kullanılır. Bazı hassas kişilerde yiyeceğin diğer uyarıcıların tekrarlanan kullanımlarına benzer şekilde psikofarmakolojik ve davranışsal tepkiler uyandırabileceğini artık biliyoruz.

Yediğiniz yemek miktarı, beyninizde bulunan ve birbirleriyle yakından etkileşim gösteren üç sistem tarafından kontrol edilir. Beyinde hipotalamus tarafından düzenlenen iştah kontrol sistemine ek olarak, belirgin rol oynayan iki sistem daha bulunur: dopamin ödül sistemi ile beyninizin prefrontal korteksinde yer alan ve gerek duyulduğunda diğer tüm sistemleri geçersiz kılarak onlara baskın gelebilen yönetici kontrol sistemi. Yiyecek arzının kısıtlı, enerji gereksinimininse yüksek olduğu avcı-toplayıcı toplumlarda, vücudun yiyecek için sürekli varoluşsal gereksinim duyması, (öznel olarak bağırsaklardaki açlık duygusu olarak hissedilir) yemek yeme dürtüsünü harekete geçirmekteydi. Yiyecek aramak için dürtü ve motivasyon sağlayan ödül sistemi de bu temel kalori gereksinimini belirleyen sisteme yardımcı olmaktaydı. Beyindeki ödül sisteminin geniş bir kısmını oluşturan dopamin içeren sinirler, belli bir eylemi yerine getirmeye çabaladığımızda büyük bir ödül vadeder. Ödülü almak için gerekli olan davranışların, bizim örneğimizde yiyecek arama eylemininin, motivasyonunu ve sürekliliğini düzenlemede, bu dopamin içeren sinirler çok önemli rol oynarlar.

Beklendiği üzere, beynin ödül sistemi ile iştah düzenleyen sinir ağları arasında çok yakın bağlantılar mevcuttur. Örneğin, çok sayıda bağırsak hormonu ve sinyal molekülü dopamin ödül sisteminin çalışmasını etkiler: İştahı artıran bazı sinyaller, dopamin içeren hücrelerdeki etkinliği artırırken, bazı iştah baskılayıcı sinyaller de dopamin salınmasını azaltır. Ayrıca, *nucleus accumbens* gibi ödül sisteminin merkezî bölgelerinde yer alan sinir hücreleri, iştah düzenlemesinde rol oynayan çeşitli bağırsak hormonlarına karşılık gelen reseptörlerin sayısını artırır. Leptin, peptid Y Y ve glukagon benzeri peptid gibi iştah baskılayan hormonlar, ödül sisteminin duyarlılığını azaltırken, insülin ve ghrelin gibi hormonlar, iştahı artırır.

Yiyecek kaynaklarının sınırlı, yiyecek bulmanın güç olduğu ve insanların çok uzun bir süre var olma mücadelesi verdikleri bir dünyada,

milyonlarca yıllık evrim süreci, ödül ve iştah arasındaki bu ayrıntılı ve karmaşık ilişkiyi en uygun hâle getirmeyi başarmıştır. Buna karşın, beyin sistemlerimizin vücuda yiyecek alımı ile ilgili bu donanımı günümüz dünyasında çoğumuz için uyum sağlayıcı değerini yitirmiş durumdadır. Damağımıza uygun yiyeceklere kolayca ulaşabildiğimiz ve fiziksel aktivitenin çarpıcı bir şekilde azaldığı endüstrileşmiş modern toplumumuzda, ödül sistemimizin yiyecek alımı için bizi motive etmesi günlük kalori gereksinimimizi hesaplayan kontrol sistemini kolayca alt edebilir. Bu nedenle aşırı yiyecek tüketiminden ve kilo artışından korunmak için ödül sisteminin genellikle istemli bir şekilde kontrol altında tutulması gerekir. Şimdi bu kontrol sistemlerinden birinin kapatıldığını ve bunu telafi edecek istemli kontrol mekanizmasının sınırlı kapasitesi olduğunu düşünelim. Bu tam olarak, kronik yağlı beslenme ile hipotalamusun bağırsaklardan gelen tokluk sinyallerine yanıt verme yeteneğinin nasıl bozulduğuna dair önceden anlattığım durumdur. Herkes bir restoranda, garnitür olarak verilen patates kızartmasına ya da tatlı menüsüne "hayır" diyecek disipline sahip değildir!

İştah kontrol mekanizmalarının bu biçimde yeniden şekillenmesinden kaynaklanabilecek davranışlardan biri yiyecek bağımlılığıdır. Yiyecek bağımlılığı terimi, National Institute of Drug Abuse (Ulusal İlaç Bağımlılığı Enstitüsü) Başkanı Nora Volkow tarafından, madde bağımlılığı ile kronik aşırı yemenin altında yatan beyin mekanizmaları arasında şaşırtıcı nörobiyolojik benzerlikler olmasına dayanarak bulunmuştur. Anket verilerine göre, obez bireylerin en az yüzde 20'sinde yiyecek bağımlılığı mevcuttur. Belli yiyeceklerin, özellikle yağ ve şekerden zengin olan yüksek kalorili besinlerin, insanlarda ve hayvanlarda yiyeceğe bağımlı davranışları tetiklediği gösterilmiştir. UCLA'da yaptığımız bir çalışmada (başka sağlık sorunu bulunmayan) fazla kilolu ve obez kişilerdeki beynin ödül sisteminin önemli bölgelerinde yapısal ve işlevsel değişiklikler belirlendi. Bu mekanizmalar sadece aşırı yemek yemeye neden olmuyor,

aynı zamanda besin uyaranı ile beyindeki ödül sinyalleri arasında koşullu tepki olarak da bilinen öğrenilmiş bağlantıları da üretiyordu. Bu koşullu tepkilerin asıl önemi, oturma odalarımızın televizyonlardaki lezzetli ve yağlı yiyecek reklamlarıyla dolmasının nedeni olmalarıdır. İnsanların çoğunda, bu reklam imgeleri, evrim boyunca yüksek kalorili yiyecekleri, özellikle yağ ve şekeri arayıp bulmamıza programlanmış olan beyindeki ödül sistemini uyarır. Bu tepki, pazarlanan ürünlere karşı pozitif bir koşullu tepki aşıladığı için, reklamcıların tam da istediği sonuçtur. Bununla birlikte, (normal iştah kontrol sistemleri düşük dereceli inflamatuar durum nedeniyle bozulan) yiyecek bağımlısı kişilerde, bu reklamların izlenmesi, mutfağa gitme veya telefona sarılıp yemek siparişi verme arzusu uyandırır.

Yiyeceğin az olduğu ve bir hayvanın yiyeceğe ulaşımını sağlayan her durumu en iyi şekilde değerlendirmek zorunda kaldığı zamanlarda, lezzetli yiyeceklerin, aşırı tüketimi uyarıcı ve bunlara duyulan önlenemez arzuyu güçlü hafızalara kodlayıcı yetenekleri evrimsel açıdan avantajlar sağlamaktaydı. Her şeyden önce, bu kalorisi yüksek yiyecek kaynaklarını bulduğumuzda bol bol tüketmemize ve gelecekte bunları nerede bulacağımızı anımsamamıza neden oluyordu. Bununla birlikte, bu tür yiyeceklerin çok fazla ve yaygın olduğu çevrelerde (günümüzde dünyanın birçok yerinde olduğu gibi) bu özellik tehlikeli bir dezavantaj hâlini almıştır. Modern toplumlarda, lezzetli yiyecekler tıpkı bağımlılık yapan ilaçlar gibi, kolay etkilenebilen kişilerde kontrolsüz yemek yeme davranışını başlatan veya alevlendiren güçlü bir çevresel tetikleyici olarak ortaya çıkabilir.

Daha önce de açıklandığı gibi, hedonik bir şekilde yiyecek peşinde koşmanın metabolik toksemi nedeniyle hipotalamustaki kontrol sistemindeki etkisizleşmeye bağlı olduğunu destekleyen pek çok kanıt vardır. Ancak yiyecek bağımlısı olan kişilerde ödül sisteminin bu tür sınırsız etkinliğinin bağırsak işlevlerini daha da bozabileceğine dair yeni kanıtlar

da bulunmaktadır. Alkol bağımlısı olan kişiler üzerinde yapılmış yeni bir çalışmada, alkol alınmadığında yaşanan yoksunluk dönemlerinde alkole duyulan karşı konulamaz istek ile bağırsak geçirgenlikleri (bağırsakların sızdırmasıyla) ve bağırsak mikrobiyotalarındaki değişiklikler arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Duyulan aşırı istek sırasında beynin strese karşı gösterdiği tepkinin işe karışması ve stresin bağırsak geçirgenliği üzerindeki iyi bilinen etkileri nedeniyle, bu çalışmadaki geçirgenlik etkilerinin bağırsak sızdırmasındaki aşırı isteğe (ve strese) bağlı artış ve bağırsakların mikrobik yapısında ve metabolik işlevlerinde gözlenen değişiklik ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bağırsaklarımızdaki mikropların ödül sistemimizi etkileyebildiği ve yiyecek bağımlılığında etkili olduğu fikri, bağırsak mikrobiyomumuzla olan ilişkimiz hakkında pek çok spekülasyon yapılmasına ve hatta özgür irade fikrinin sorgulanmasına yol açmıştır. Mexico Üniversite'sinden Joe Alcock, yeni yayınlanan provakatif bir makalesinde, bağırsak mikroplarının yemek yeme davranışımızı bazen bizim sağlığımız pahasına kendi iyilikleri doğrultusunda manipüle etmek için güçlü bir seçici baskı altında olabileceklerini ileri sürmüştür. Bu hipotez, ilk bakışta göründüğü kadar inanması güç değildir; bunu anlamak için, *Toksoplazma gondii* paraziti gibi mikrobiyal organizmaların hayvanların davranışlarını nasıl zekice manipüle edebildiklerini anımsamamız yeterli. Alcock ve arkadaşları, bağırsak mikroplarının bunu birbiriyle etkileşim içinde olan iki strateji ile yapıyor olabileceklerini öne sürdüler. Bir yandan, dopamin ile yönlendirilen ödül mekanizmamızı ele geçirerek tüketmekte uzmanlaştıkları ve rakip mikrop türlerine karşı kendilerine avantaj sağlayan belirli yiyecekler için önlenemez bir arzu oluşturabilirler. Buna iyi bir örnek, Bacteroidetes ve Firmicutes grubu bakterilerle Bacterioides ve Prevotella grupları arasındaki rekabettir. İkinci olarak, bağırsak mikropları bizler bu mikroplara yarar sağlayacak belli yiyecekleri yiyene dek olumsuz duygu durumları oluşturabilir, örneğin kendimizi depresyonda hissetmemize neden olabilir.

"Rahatlatıcı yiyecek" denilen gıdaları yeme dürtüsü veya yiyecek bağımlılığı kavramı, bazı tür bağırsak mikroplarının tercih ettikleri besinleri kendilerine sağlamak için manipüle edebilecekleri davranışlara güzel bir örnektir. Bu kavramlar hâlen spekülatif bilim dünyasına ait olsalar da gelecekte bilimsel olarak test edilmeleri gereken merak uyandırıcı hipotezlerdir.

Beslenme şeklinizle ilgili olarak hâlâ hiç endişe etmiyorsanız, fazlası var. Yağ, Kuzey Amerikalı beslenme tarzında beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenine pusu kuran tek tehlikeli madde değil. Daha sonra göreceğimiz gibi, bağırsak mikropları da bu tehditte önemli bir rol oynar.

Endüstriyel Tarım Bağırsaklarınızı ve Beyninizi Nasıl Etkiler?

Bavyera Alpleri'nde büyümüş biri olarak, babamla yazları hemen her hafta sonu çevredeki dağlarda yürümeye çıkardık. Yaban çiçekleri ile kaplı Alp çayırlarında ineklerin iştahla otlamalarını izlemek bizim için sıradan bir deneyimdi. O zamanlar bu görüntü pek de dikkatimi çekmezdi. Hele çocukluğuma ait bu imgelere gelecekte önemli bilimsel sorularla geri döneceğim hiç aklıma gelmezdi. Çiftçiler bu mutlu ve sağlıklı görünen hayvanların çiğ sütlerini küçük dağ lokantalarına satarlardı. Ailece yediğimiz tüm süt ürünleri dağlarda serbestçe gezen bu hayvanlardan elde edilirdi ve herkes bunlardan yapılan ürünlerin doğal, sağlıklı ve lezzetli olduğu konusunda hemfikirdi.

Bavyeranın en yüksek dağı olan Zugspitze'nin eteklerindeki huzurlu tatil kasabası Garmisch'teki bir gastroenteroloji konferansına konuşmacı olarak katıldığımda, hayvanlarla yaşadıkları çevre arasındaki uyumlu ilişkiye bu kez çok farklı gözlerle bakma fırsatı yakaladım. Konuşmamı yapmak üzere dağın zirvesine çıkan trene bindiğimde parıldıyan son-

bahar ışıklarının altında, ağaç kümeleri ile çevrili bozulmamış çayırlarda otlayan hayvanları izledim. Bu doğal uyum görüntüleri ile Kuzey California'da gördüğüm modern besi çiftliğindeki kasvetli yalnızlıklarına hapsedilmiş inekleri karşılaştırmadan edemedim. Böyle görüntüler süt endüstrisi reklamlarındaki "mutlu inek" yalanını su yüzüne çıkarıyordu. *The Missing Microbes* [*Kayıp Mikroplar*] kitabında, Martin Blaser modern sığır besiciliğinin gerçek tablosunu sunar:

> İnekler kafaları mısır kaplı oluklara raptedilmiş vaziyette, küçük metal kafesler içinde yan yana dizilmişler. Kesif, kekremsi bir gübre kokusu kilometrelerce uzaktan bile hissedilmekte. İnekler çıplak zeminde, kendi kakaları arasında, sürekli yem yiyerek dolanıp durdukları geniş ahırlara salıveriliyorlar.

Aslında, günümüzün çiftlik hayvanları yaşamlarının çoğunu doğal ortamlarından ve doğal yiyeceklerinden (taze ot) tamamen uzaklaştırılmış hâlde yaşarlar. Hayvanların sindirim sistemleri için hiç de uygun olmayan bir besin kaynağı olan mısır verilerek şişmanlatılması, sindirim sistemlerinde hastalıklara neden olup kronik, düşük dereceli bir inflamasyona yol açar ve bu da genellikle sürekli antibiyotik kullanımını gerektiren gastrointestinal enfeksiyonları beraberinde getirir.

Sağlıksız beslenme ile kronik stresin bağırsak mikropları, bağırsak kaynaklı bağışıklık sistemi ve bağırsakların geçirgenliği üzerindeki etkileri ile ilgili bildiklerimize dayanarak, kronik hastalığı olan hayvanlardan elde edilen ürünlerin bağırsak mikrobiyotamız için iyi olmadığından ve sağlığımız açısından da yararının bulunmadığından şüphelenmemek elde değil. Bu nedenle, bir dahaki sefere süpermarketten süt, yumurta, biftek veya pirzola alırken bunların, yetiştirildikleri berbat koşullar, yaşam şartlarına bağlı olarak kronik stres altında olmaları, doğal olmayan beslenmeleri (sindirim sistemleri için uygun olmayışı) ve kendilerine

verilen ilaçlar nedeniyle beyin-bağırsak-mikrobiyota ekseni değişime uğramış hayvanlardan yapılmış olabileceğini düşünün. Bütün bunlar, bizim bağırsak-mikrobiyota-beyin etkileşimlerimizin ideal işleyişi ve sağlığımız açısından bilinmeyen riskler içerir.

Üzücü bir şekilde, aynı durum sebze, meyve ve bitki kaynaklı yiyecekler için de geçerlidir. Hayvansal ve bitkisel gıda üretiminde ortak payda, kurumsal tarım endüstrisi ile çiftlik hayvanları, bitkiler ve mikrobiyal organizmalar arasındaki yoğun olumsuz etkileşimdir. Mısır, soya ve buğdayın endüstriyel olarak üretimi, büyük oranda bu bitkilerin büyümelerini sürdürmeleri, yabani otlar gibi rekabetçi bitki türlerine üstünlük kurmaları ve zararlı böceklere karşı kendilerini savunmaları için gübreye ve böcek öldürücülere bağımlıdır. Gezegendeki bütün bitkileri ve bunlardan elde edilen ürünleri etkileyen böcek öldürücülerin sistemik olarak kullanımı son on yıl içinde büyük artış göstermiştir.

Bu bitkilerin "sağlığını" ve baskınlığını sürdürme amacıyla kimyasalların giderek artan miktarlarda kullanılmasının ana nedenlerinden biri, kilometrelerce uzanan ve sıklıkla genetik olarak değiştirilmiş tek-tür üründen oluşan tarlalardaki bu monokültürlerin ve birlikte var oldukları diğer türlerin genetik farklılıklar açısından doğal çeşitliliklerini tamamen kaybetmiş olmalarıdır. Toprakta yaşayan mikroorganizmaların, azalan arı ve kelebek popülasyonlarındaki bağırsak mikrobiyomlarının ve belki de bizim kendi sindirim sistemimizde yaşayan mikropların çeşitliliğinin de benzer şekilde çarpıcı değişiklikler göstermesi kuvvetle muhtemeldir. Aynı şekilde, ("Roundup" markası ile satılan ve çok tehlikeli bir tarım ilacı olan glifosat gibi) zararlı otları yok eden ilaçların yabani otlarda gelişen direnç nedeniyle giderek daha fazla kullanılmasının bağırsaklarımızdaki mikrobiyom üzerindeki olumsuz etkileri hâlen tam olarak bilinmemektedir.

Burada önemli bir soru, yaşadığımız çevrenin (besinlerimizin de kaynağı olan) doğal ekosistemine ve çiftlik hayvanları ile biz insanların (beyin sağlığımızı sürdürmede önemli rol oynayan) bağırsak mikrobi-

yal ekosistemlerine karşı gerçekleşen bu kimyasal saldırıların, son 50 yıl içinde bazı beyin hastalıklarında görülen çarpıcı artışa katkıda bulunup bulunmadığıdır. Bu soruya bilimsel bir yanıt vermek obezite için mümkün olsa da otizm spektrum bozuklukları, multipl skleroz ve Alzheimer ile Parkinson gibi nörodejeneratif hastalıklar için de geçerli olup olmadığı şu an için net olarak bilinmiyor. Bu sorunun yanıtı, böylesine sürdürülemez durumdaki yiyecek üretiminden büyük çıkarlar sağlayan şirketlere bırakılırsa asla doğru düzgün bir yanıt alamayacağız. Bunun yerine, çiftlik hayvanlarının devamı için giderek artan dozlarda antibiyotiklerin kullanıldığı ve günümüzün süper ayrık otları, süper böcekleri ve süper mikropları ile mücadele etmek için gerekli kimyasal maddelerin uygulandığı kısır döngüye kendimizi kaptırmış oluruz.

Bağırsak Mikropları ve Modern Amerikan Beslenme Alışkanlıklarının Tehlikeleri

Geçtiğimiz 50 yıldır, Amerikalılar giderek artan miktarlarda gıda katkı maddelerinin yanında fazlaca tuz, şeker ve yağ da tüketmektedir. Bu katkı maddelerinin pek çoğu uzun süreli güvenlik açısından test edilmeden insan kullanımı için onaylanmıştır. Onay almış olsalar bile, bu testler bağırsak mikrobiyomunun sağlığımız için ne kadar önemli olduğunu ve bu katkı maddelerinin beynimizin sağlığı üzerindeki etkisini öğrenmemizden önce yapılmıştı. ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA - Food and Drug Administration) tarafından uygulanan güvenlik testleri, katkı maddesinin hızlı bir toksik etkiye sahip olup olmadığını, kanser riskini artırıp artırmadığını veya her ikisine birden yol açıp açmadığını tespit etmek üzere tasarlanmış kısa süreli hayvan modellerine dayanıyordu. Bu kısa süreli testlerin hiçbiri, bu tür katkı maddelerinin beyin sağlığına uzun dönemde olası zararlı etkileri hakkında bize bilgi vermez.

Bugün, en sık kullanılan katkı maddesi türlerinin, beynimizi ve bedenimizi tehlikeye atan düşük dereceli inflamasyonun oluşmasına fazla yağ ve şeker alımı ile birlikte katkı sağladığını biliyoruz. Şimdi bunlara teker teker bakalım.

Yapay Tatlandırıcılar

Gıda katkı maddeleri nedeniyle beslenmemizde ortaya çıkan büyük değişimlerin en iyi örneklerinden biri, gıda endüstrisinin şeker tüketimine olan doyumsuz iştahımıza verdiği yanıttır. Bir yandan, çok çeşitli yiyeceklere, hatta tatlı isteğimizi gidermek için normalde aramadığımız yiyecek öğelerine (ekmek ve krakerler gibi) bile fruktozu yüksek mısır şurubu şeklinde fazla miktarda şeker eklendi. Öte yandan tatlı lezzet için duyduğumuz güçlü arzu ile fazla kalori alımıyla ilgili endişelerimizi uzlaştırmak için, bu tür yiyeceklerin neredeyse tamamına yapay tatlandırıcılar ilave edildi. Yüzyıldan fazla bir süre önce kullanıma sokulan yapay tatlandırıcılar, yüksek şeker alımının yol açtığı kilo artışına ve kan şekerinde tehlikeli yükselmelere neden olmaksızın şekerli yiyeceklerin tadını çıkarmamıza yardımcı olmak için geliştirilmişti. Yapay tatlandırıcılar için slogan kullanılsaydı bunlardan biri de "pasta yerken vicdan azabı çekmeyin" olurdu. ABD Gıda ve İlaç İdaresi, bu türden altı maddeyi Amerika Birleşik Devletleri'nde kullanım için onaylamıştır. Günümüzde bu kimyasallar, diyet gazlı içecekler, kahvaltılık gevrekler ve şekersiz tatlılar gibi yaygın tüketilen gıdalara büyük miktarlarda ekleniyor. Yapay tatlandırıcılar, bilime önem veren kişiler arasında bile popülerliklerini sürdürüyorlar. UCLA'daki bölümümüzde öğle saatlerinde yapılan tıbbi toplantılarda Diyet Cola ve Diyet Pepsi yemekte en popüler içecek seçenekleri olmaya devam ediyor (işlenmiş etlerle dolu pastırmalı sandviçler ve yağlı patates cipsinden söz etmiyorum bile).

Yapay tatlandırıcıların bu denli yaygın olmalarına karşın, sağlıkla ilgili vadettikleri faydaları en iyi ihtimalle olası zararlarıyla birliktedir; yapay tatlandırıcıların tehlikelerine dair kilo alma ve tip II diyabet gibi metabolik hastalıkların riskinde artış olduğunu gösteren kanıtlar ortaya konmuştur. Örneğin, Kudüs'teki Weizman Bilim Enstitüsü'nden Jotham Suez'in ekibi kısa bir süre önce üç ticari tatlandırıcının (sakkarin, sukraloz ve aspartam) farelerde glikoz intoleransına ve metabolik sendroma neden olabileceğini gösterdiler. Bu bulguların kendi başına merak uyandırıcı olmasının ötesinde, daha da ilginç olan şey bağırsak mikrobiyotasının bu etki üzerinde önemli bir rol oynamasıdır. Suez'in ekibi buna kanıt olarak, yapay tatlandırıcı tüketen farelerden aldıkları dışkıyı hiç tatlandırıcı yememiş olan mikropsuz farelere neklettiklerinde bu farelerde glikoz intoleransı ve metabolik sendrom belirtilerine yol açtığını gösterdiler. Hayvanların mikrobiyotasını analiz ederek, yapay tatlandırıcı kullanımının tıpkı yağlı beslenmede olduğu gibi Bacteroides bakterilerinin bağırsaklarda gelişimine neden olduğunu fark ettiler. Bu, bol yağlı böreğin yanında içilen diyet kolanın bürekteki yağın metabolizmanıza verdiği zararları daha da artırabileceği anlamına gelir.

Araştırmacılar aynı zamanda, tatlandırıcıların bağırsak mikroplarındaki metabolik yolakları daha fazla kısa zincirli yağ asiti üretecek şekilde değiştirdiğini ve bunların kalın bağırsaklardan emilmesiyle vücuda fazladan kalori sağlandığını gösterdiler. Bunun anlamı şudur: Yapay tatlandırıcı kullandığınızda, vücudunuz ince bağırsaklarda kaybedilen şekerin telafisi için kalın bağırsaklarda mikrobiyal metabolik ürünlerden daha fazla kalori sağlamak amacıyla bağırsak mikrobiyotanızdan yararlanır. Buna göre yapay tatlandırıcılarla kalori alımını kısıtlanmaya çalışmak işe yaramayacaktır, çünkü içindeki mikropların yardımıyla bağırsaklarınız yediklerinizi orantısal olarak daha çok sindirerek fazladan kaloriyi vücuda sağlayacaktır.

Yukarıdaki deneyin sonuçları insanlar için de geçerliydi. Suez'in ekibi yüzlerce insanı incelediklerinde, yapay tatlandırıcı kullananların daha

kilolu olduğunu, açlık kan şekerlerinin daha yüksek ölçüldüğünü ve bağırsak mikrobiyotalarının da değişime uğradığını buldular. Bundan da bariz şekilde bağırsak mikrobiyotaları sorumluydu. Araştırmacılar sakarin verilen sağlıklı farelerden mikropsuz olanlara dışkı naklettiklerinde, alıcı hayvanlar şeker yedikten sonra kan şeker düzeyleri anormal düzeylere fırladı.

Bu çalışmalar, yapay tatlandırıcıların kısa dönemde kilo vermenize yardımcı olmadığını kanıtlamakla kalmaz, aynı zamanda bağırsak-beyin ekseninizde oluşan ve vücudunuzla beyninize zarar verebilen inflamatuar değişikliklerin de önemli bir nedeni olabileceğini gösterir. Sonuçta yediğiniz ve içtiğiniz şeylerin etiketlerine bakarak mümkün oldukça yapay tatlandırıcılardan kaçınmanız akıllıca olacaktır.

Gıda Emülgatörleri

Emülgatörler, yağ ve su gibi normalde kolayca karışmayan iki farklı sıvının kolayca karışmasına yardım eden deterjan benzeri moleküllerdir. Gıda endüstrisi yiyecek ürünlerinde homojen bir yapı oluşturmak amacıyla bunları rutin bir şekilde çeşitli gıdalara eklerler; mayonez, soslar, şekerlemeler ve çeşitli unlu mamüller bu tür gıdalara örnektir. Bu maddeleri gıdaların etiketlerinde yazılı olan kimyasal adlarından tanıyabilirsiniz; çikolatada sorbitan trisearat, dondurmada polisorbatlar ve işlenmiş ette sitrik asit esterleri bunlardan sadece birkaçıdır. Ancak bu deterjan benzeri moleküllerin dezavantajları da bulunur. Mide-bağırsak kanalının iç yüzeyini kaplayan koruyucu mukus tabakasını bozarak bağırsaklardaki mikropların bağırsak katmanlarına daha kolay ulaşmasına neden olurlar. Gıda emülgatörleri aynı zamanda bağırsak duvarının oluşturduğu geçirmezliği de bozarak bakterilerin yakınlardaki bağışıklık hücrelerine ulaşmalarına ve metabolik toksemi başlatmalarına yol açarlar.

Bağırsak mikroplarının emülgatörlerin bağırsaklar üzerindeki yıkıcı etkilerinde bir rol oynayıp oynamadıklarını araştırmak için, Emory Üniversitesi'nden Andrew Gewirtz'in ekibi sık kullanılan iki gıda emülgatörünü (polisorbat 80 ve karboksimetilselüloz) farelere düşük miktarlarda yedirdi. Bunun sonucunda düşük dereceli bağırsak inflamasyonu, obezite ve metabolik sendrom belirtileri gözlendi. Bu hayvanların bağırsak mikrobiyotaları bağırsak duvarına daha yakın bir şekilde bağlandılar. Bağırsaklarda bulunan mikrop karışımının yapısı değişti ve tıpkı yüksek yağla beslenen hayvanlarda olduğu gibi LPS düzeyleri artış gösterdi.

Emülgatörler antibiyotik verilen farelerde bu metabolik değişikliklere yol açmadılar. Bu da bağırsak mikrobiyotasının bu değişikliklerde anahtar rol oynadığını akla getiriyor. Araştırmacılar daha sonra emülgatör verilmiş farelerden mikropsuz farelere dışkı nakli yapıp, aynı metabolik değişiklikleri gözlemlediklerinde mikropların rolünü kanıtlamış oldular.

Sık kullanılan gıda katkı maddelerinin metabolizmamız üzerindeki tehlikelerinin yanında, bu kimyasallar bağırsak-mikrobiyom-beyin eksenimiz ile beyin sağlığımız açısından da önemli sonuçlara yol açabilirler. Bu deneylere göre, gıda emülgatörleri hayvansal yağlar ve yapay tatlandırıcılar gibi bağırsak mikrobiyotanızın yapısını bağırsaklarınızda, diğer organlarda ve iştah kontrol bölgeleri de dâhil olmak üzere beyninizde düşük dereceli inflamasyon oluşturacak şekilde değiştirebilirler. Bu maddelerin aşırı alınması, yüksek kalorili yiyeceklerin fazla tüketilmesine yatkınlık yaratarak inflamasyonu daha da kötüleştirebilir. Ne yazık ki, beslenme alışkanlıklarımızda beyin sağlığımızı etkileyebilecek çok fazla endişe verici etken bulunmaktadır.

Vital Buğday Gluteni

Büyük süper marketlerin devasa reyonları arasında şöyle bir yürürken onlarca glutensiz ekmek, glutensiz makarna, glutensiz kahvaltılık gevrek, hatta glutensiz içecek ya da şarap gözünüze çarpar. Son yıllarda "glutensiz beslenme" denen moda büyük rağbet görmeye başladı. Yeni yapılan bir araştırmaya göre, günümüzde Amerikalıların nerdeyse üçte biri glutensiz ürünler tüketmekte.

Gluten, buğdaydaki protein içeriğinin yüzde 12 ila 14'ünü oluşturan bir protein karışımıdır. Daha az olmak üzere arpa ile çavdarda ve bu tahıllardan yapılan ürünlerde de bulunur. Buğday yeryüzünde en çok yetiştirilen ekin olup, buğday unu ekmek, makarna, börek, pizza, kahvaltılık gevrek ve diğer pek çok yaygın besin maddesini yapmak için kullanılır. Gluten, Kuzey Amerika'nın beslenmesinde çok önemli bir yer tutar.

Gluten aynı zamanda "vital buğday gluteni" adı verilen bir yiyecek katkı maddesi elde etmek amacıyla buğdaydan saflaştırılır. Gıda üreticileri vital buğday glutenini ekmek, kahvaltılık gevrek ve hatta et ürünleri gibi çeşitli yiyeceklere ilave ederler. Vital buğday gluteni yiyeceklere pek çok nitelik kazandırır, bunlar arasında ekmeğin ideal kıvamda ve çiğnenebilir oluşu ve raf ömrünün uzaması sayılabilir. Bu katkı maddesi aynı zamanda işlenmiş ette suyun ve yağın bağlanmasına da yardımcı olur. Vital buğday gluteni doğal olarak glutene sahip olan (ekmek, makarna, pizza, bira gibi) ve et ürünleri, soslar ve süt gibi gluten içermeyen gıdalara da katılmakta hatta şaşırtıcı şekilde yiyecek olmayan ürünlere ve kozmetiklere de eklenmektedir. Amerikalıların ortalama un ve tahıl kökenli gluten alımı, geçtiğimiz yarım yüzyıl içinde 1970'de yılda 4 kg'dan 2000'de 5,5 kg'a kadar yüzde 30'dan fazla artarken, çeşitli gıdalara karışan glutenli katkı maddelerinin tüketimi en az üç kat artış göstermiştir.

Fazladan alınan bu glutenden dolayı endişe duymalı mıyız?

Nüfusun Çölyak hastalığı bulunan yüzde 1'lik bölümünde yer alıyorsanız bu konuda kesinlikle endişe duymalısınız. Çölyak hastalığı, bağışıklık sisteminin glutene karşı aşırı tepki vermesine ve bağırsak duvarında antikorlar oluşturmasına yol açar. Bu antikorlar karın ağrısı, ishal, kilo kaybı, hâlsizlik ve ağır vakalarda nörolojik bulgular gibi kronik belirtilere neden olur. Bu belirtilerin bazıları hasta buğday yemeyi bıraktığında bile devam edebilir.

Çölyak hastalığı 60 yıldır sürekli artmakta ve şu an dünyada yüz kişiden birinde görülüyor. Bunun nedenini kimse tam olarak bilmiyor. İleri sürülen bir hipoteze göre sebep, gluten içeren yiyeceklerin tüketimindeki artıştır. Diğer olası neden yaşamın ilk yıllarında yabancı mikroorganizmalarla etkileşime girerek alıştırma yapan bağırsak kökenli bağışıklık sisteminde gerçekleşen değişikliklerle ilişkili olarak genel bağışıklık sisteminde görülen farklılaşmadır. Üçüncü bir hipotez ise buğday bitkisinde ve yetiştirme şeklinde yapılan değişikliklerle ilgilidir.

Nüfusun çok az bir kısmında görülen buğday alerjisine sahip biriyseniz de dikkatli olmalısınız. Bu durum, bağışıklık sisteminin immünoglobulin E. ya da IgE denen ve gluten ile diğer buğday proteinlerine karşı alerjiye yol açan bir antikoru üretmesinden kaynaklanır. Buğday alerjisine sahip olan kişilerin buğday yemesi ürtiker (kurdeşen), burun tıkanıklığı, karında kramplar ve yutmayı ya da nefes almayı güçleştiren ağız ve boğaz şişliği gibi ciddi, hatta bazen yaşamsal tehlikesi olan sonuçlara yol açabilir.

Glutensiz bir beslenme yukarıda anlatılan iki durumda da belirtilerin azalmasına yardımcı olacaktır. Glutensiz ürünlerin her yerde yaygın olarak bulunması, bu kişilerin hastalık belirtileri göstermeden rahatça yaşamalarına çok büyük katkıda bulunmaktadır.

Peki, sizde bu belirtilerin hiçbiri yoksa, yiyeceklerde bulunan vital buğday gluteninin beyninize yaptığı etkilerden dolayı endişelenmeli misiniz? Günümüzde oldukça yaygın bir şekilde glutenin herkes için zararlı olduğu iddialarına karşın, bu aşırı uçtaki görüşü destekleyen bilimsel bir

kanıt bulunmamaktadır. Bu fikre katılmam için kendilerini vital buğday gluteninin ortaya çıkışından çok önce de görülen rahatsızlıklardan korumak amacıyla lezzetli taze pişmiş gevrek bagetlerden, yumuşacık İtalyan ekmeğinden veya iştah açıcı makarnadan vazgeçecek bir Fransız veya İtalyan ile tanışmam gerek.

Linda Schmidt yakınmalarının gluten hassasiyetine bağlı olabileceğini düşünüyordu. Orta yaşlı bir kadın olan Schmidt, gluten içeren tahıl yedikten saatler ya da günler sonra irritabl bağırsak sendromuna benzeyen çeşitli belirtiler göstermeye başlıyordu: karında şişkinlik hissi ve guruldama, bağırsaklarda gözle görünür bir şişlik, karın ağrısı, düzensiz bağırsak hareketleri, hâlsizlik ve bilinç bulanıklığı. Gittiği gastroenteroloji uzmanı kapsamlı birtakım tetkikler yapmış ve Çölyak hastalığı ihtimalini elemişti. Yine de glutene hassasiyet ile ilgili bir şeyler okuduktan ve medyada bununla ilgili tartışmaları izledikten sonra, Linda glutensiz diyete başlamıştı. Linda'ya göre, sonuçlar dikkat çekiciydi: Glutensiz diyete başladıktan sonra sindirim belirtilerinin düzeldiğini, bilinç bulanıklığının geçtiğini ve kendini uzun süredir hiç olmadığı kadar iyi hissettiğini söylüyordu.

Linda Schmidt gibi hastaları sürekli olarak görüyorum. Bu hastalara Çölyak tanısı konmamış olsa da glutensiz diyete geçtiklerinde İBS belirtilerinde çarpıcı bir düzelme oluyor (ama yine de hâlâ sürmekte olan şikâyetlerinden dolayı beni görmeye gelirler).

Gluten hassasiyeti üzerine yazılmış popüler kitaplar ve medyanın bu konu ile olan ilgisi, pek çok insanı glutensiz diyet yapmak için cezbediyor olabilir. Ayrıca, mide-bağırsak belirtileri ile bunlara sıklıkla eşlik eden hâlsizlik, güç kaybı ve kronik ağrı yakınmalarına mucizevi çare olarak gösterilmesi de glutensiz diyetin çekiciliğini artırmıştır. Gluten içeren yiyeceklere karşı multimilyar dolarlık glutensiz gıda endüstrisinin pazarlama kampanyaları ile körüklenen kitlesel bir histeriye tanıklık ediyor olabiliriz.

Ancak Kuzey Amerika beslenme alışkanlıklarının beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenimize etki ediyor olması ve Linda Schmidt'te non-Çölyak (Çölyak olmayan) gluten duyarlılığı adı verilen, glutenle ilişkili bir üçüncü tür hastalığın bulunması da mümkündür. Bu hastalık Çölyak hastalığından çok daha sık görülen bir durum olup, özellikleri tam olarak bilinmemektedir. Günümüzde, bilimin bu hastalık hakkında bize sundukları üstünkörü bilgilerden ibarettir. Yapılan küçük çaptaki araştırmaların sonuçlarına göre, Çölyak olmayan gluten duyarlılığında anormal bağışıklık tepkileri görülmez ve bu hastalarda bağırsak sızdırması yoktur. Bu, glutene aşırı duyarlılık kavramına dair bulguları dinleyen birinin beklediği duruma pek uymaz. Aşırı artmış vital buğday glüteni bağırsak mikroplarını etkileyerek onların sağlığımıza olumsuz etkileri olan metabolitler üretmesine neden oluyor olabilir mi? Ya da asıl suçlu, glutenden ziyade, çoğu vital buğday gluteninden zengin, başka katkı maddeleri içeren işlenmiş gıdalar olabilir mi?

Bu sorulara henüz kesin yanıt verilemiyor ve bilimin bu soruları yanıtlaması için biraz daha zamana gereksinim var. Yiyeceklerin içindeki glutenin kötücül olduğuna inananların ise bu konuda bilimsel doğrulamaya ihtiyaçları yok gibi duruyor. Yüksek yağ içeriği, yapay tatlandırıcılar, gıda emülgatörleri ve beslenmemizdeki diğer etkenler sinir uçlarında, enteroendokrin hücrelerde ve bağışıklık hücrelerinde bulunan reseptörler gibi bağırsaklarımızda yer alan çok sayıdaki alıcının ayarını bozmuş olabilir. Bağırsakların en karmaşık duyu organımız olduğunu unutmayın. Bu tür değişiklikler bağırsaklarımızın enterik sinir sistemine ve beynimize gönderdiği sinyalleri değiştiriyor olabilir. Bağırsakları diğer insanların bağırsaklarından çok daha hassas olan Linda Schmidt gibi insanların önceden sahip olmadıkları gıda duyarlılıklarına ya da gıda alerjilerine ait belirtileri şu an göstermeleri söz konusu olabilir mi? Bu kişiler madendeki kanarya olabilirler, belki de sorunları bizler farkına varmadan çok önce yaşıyorlardır.

Kuzey Amerika Beslenme Düzeni, Beyindeki Kronik Hastalıklara Nasıl Etki Edebilir?

Aubrey'in kabızlığı geçen iki yıl içinde yavaş yavaş ortaya çıkmıştı ve kliniğime geldiğinde belirtileri o kadar şiddetliydi ki tuvalete çıkabilmek için her gün müshil ilacı alması ve uzun süre tuvalette oturarak ıkınması gerekiyordu. Öyküsünü dinlerken, 55 yaşındaki Aubrey bana bu önlemleri almadığı takdirde günlerce tuvalete çıkamadığını anlattı.

Aubrey'in yakınmalarına neyin sebep olabileceğine dair ipuçları bulabilmek için onu dikkatle dinledim. Yüksek tansiyonlu hastaların kullandığı kalsiyum kanal blokeri gibi kabızlık yapıcı yan etkisi olan herhangi bir ilaç kullanmıyordu. Kabızlığa neden olabilecek depresyonun ilk dönemlerinde de değildi. Aubrey'e beslenme alışkanlıklarını sorduğumda farklı bir özellik yoktu. Tüm hayatı boyunca tipik Kuzey Amerika tarzı beslenme uygulamıştı, en sevdiği yemekler biftek, sosis ve hamburgerdi. İlk başta belirtilerine neyin yol açtığından emin olamamıştım, ancak ellerine baktığımda sağ işaret parmağı ve baş parmağında çok hafif bir titreme fark ettim.

Buna benzer titremeler dünyada 7 milyondan fazla, ABD'de ise 1 milyon insanı etkileyen Parkinson hastalığının erken belirtileri olabilir. İlerlemiş Parkinson hastalığının klasik belirtilerine çoğu kişi aşinadır: elde görülen tipik titremeler, hareketlerde yavaşlama, sertleşip kasılı kalmış kaslar, duruş şeklinde ve dengede bozulma. Bu belirtiler, nörotransmitter olarak dopamin içeren ve motor koordinasyonu sağlayan bazı beyin bölgelerindeki dejenerasyonun göstergesidir. Ancak, klasik nörolojik belirtiler ortaya çıkmadan çok önce hastalarda sıklıkla sindirim sistemine ait yakınmalar görülür. Bu belirtiler, özellikle kabızlık, Parkinsonlu hastaların yüzde 80 kadarını etkiler ve nörolojik belirtilerden onlarca yıl önce ortaya çıkabilir.

Bu hastalıktan etkilenmiş olan beyin bölgelerindeki sinir hücrelerinde, Lewy cisimciği denen ve sinir işlevini olumsuz etkileyen anormal protein yığınları olduğu, uzun süredir biliniyor. İlk belirtiler bağırsaklarda ortaya çıkan kabızlık olduğu için, Parkinson hastalığının bağırsaklarda başlayıp daha sonra yavaş yavaş beyne ilerlediği söylenebilir mi? Parkinson hastalığı bir bağırsak-beyin hastalığı olabilir mi? Ve suçlulardan biri bağırsak mikrobiyomu olabilir mi? Heyecan verici yeni bilimsel kanıtlara dayanarak, bu soruların tümünün cevabı evet olabilir.

Lewy cisimciklerini oluşturmak üzere yığılan protein olan alfa-sinukleinin, sadece insan beyninde değil, aynı zamanda bağırsaklardaki sinir hücrelerinde de bulunduğu ortaya çıktı. Aslında, enterik sinir sisteminde bulunan bazı sinir hücreleri, Parkinson belirtileri ortaya çıkmadan yıllar önce dejenere olmaya başlar ve bu da bağırsaklardaki küçük beynin işleyişini olumsuz yönde etkiler. Peristaltik hareketler yavaşlar ve dışkının kalın bağırsaklardan geçişi gecikir. Başka bir iddiaya göre, nörotropik (sinir hücrelerine yönelen) bir virüs içeren yiyecek veya içecek tüketen bir kişide bu virüs yavaş yavaş bağırsak duvarını geçerek enterik sinir sistemine girebilir. Buradan, acımasızca vagus sinirine (bağırsak duyularını beyne ileten otoyola) çıkabilir. Vagus sinirinden beyin kökünü enfekte ederek hareketleri ve duygulanımı kontrol eden beyin bölgelerine geçebilir.

Bugüne kadar böyle bir virüs saptanmamış olsa da araştırmacılar hastaların bağırsak mikrobiyotalarında bu tür bir enfeksiyonu kolaylaştıran veya normalde bağırsaklarda yaşayan bu virüslerin gelişimini hızlandıran değişiklikler buldular. Helsinki Üniversitesi'nden Filip Scheperjans ve meslektaşları, Parkinson hastalarında bağırsak mikrobiyotasının belirgin değişikliğe uğradığını gösterdiler. Bu araştırmacılar, Parkinson hastalarının mikrobiyotasındaki Prevotella bakterilerinin sayısının sağlıklı insanlara göre daha düşük olduğunu buldular. Prevotella bakterilerinin bitki kaynaklı beslenen kişilerde daha kolay çoğalması, az bitki, çok

fazla miktarda et, süt ve süt ürünleri tüketenlerde ise daha düşük sayıda olması belki de tesadüf değildir. Parkinson'lu hastalardaki bu bağırsak mikrobiyal değişikliklerin hastalığın oluşumda herhangi bir rol oynayıp oynamadığını ya da bunun Parkinson hastalığına bağlı olarak bağırsak ortamında gerçekleşen değişikliklerin bir sonucu olup olmadığını bilmiyoruz. Ayrıca bu değişikler, sadece genetik yatkınlık ve çevresel toksinler gibi diğer etkenlerin de ortaya çıkması durumunda önem kazanıyor olabilir. Parkinson hastalığının pek çok yönü henüz çözülmemiş bulmacanın eksik parçaları gibidir. Yapılan başka türde çalışmalar, Parkinson hastalığının da beyin-bağırsak-mikrobiyom ekseninin bir hastalığı olabileceğini destekleyen kanıtlar ortaya koymuştur. Örneğin, mikrobiyomun yapısını değiştiren vejetaryen beslenme Parkinson hastalığı riskini azaltır. Bağırsak mikrobiyomunun dış etkilere daha duyarlı hâle geldiği hayatın ileri dönemlerinde, bağırsaklardaki mikrobik çeşitliliğin azaldığını biliyoruz. Parkinson hastalığının da genellikle 60 yaşından sonra ortaya çıkması bir tesadüf olmayabilir.

Bu hipotezin doğruluğu kanıtlanırsa, yüksek riskli hastalarda erken dönemlerde bağırsakların bağışıklık sistemini yatıştırmak amacıyla beslenme alışkanlıklarında değişiklik yapılması Parkinson hastalığının oluşumunu önlemede veya en azından ilerlemesini yavaşlatmada yardımcı olabilir. Kuzey Amerika beslenme alışkanlıklarının değiştirilmesi de pek çok insanda Parkinson hastalığının ortaya çıkmasını önleyebilir.

Akdeniz Beslenmesini Yeniden Keşfetmek

İki yıl önce, İtalya'nın Marche bölgesinde, Adriyatik kıyısında, Ancona'nın hemen güneyinde bulunan küçük Fermo kasabasında organik şarap imalathanesi olan arkadaşım Marco ile sevgili eşi Antonella'yı ziyaret etme zevkine eriştim. Fermo, masmavi Adriyatik Denizi'ne doğru uzanan parlak

sarı ayçiçekleri, üzüm bağları, zeytin ağaçları ve buğday tarlaları ile kaplı tepelerin bulunduğu bir yer. Farklı bitkilerden ve ekinlerden oluşan yamalar, ağaç sıraları, çalılıklar ve ekilmiş mısırla birbirinden ayrılmış. Bu muhteşem manzara güzellik, uyum ve bağlılık temalarının kendiliğinden vücut bulmuş hâli olan bir tasarım harikası yaratmış. Manzaranın görsel çekiciliği, tarımda kullanılan bitkilerin inanılmaz çeşitliliğinin bir yansıması. Akşam saat dokuz buçukta oraya vardığımızda, arkadaşlarımızla hafif bir akşam yemeği yeriz diye düşünüyorduk. Beklentimizin aksine, ev sahiplerimiz bizi Popolo Meydanı'ndaki bir lokantada karşıladı. Popolo Meydanı, Halkın Yeri anlamına gelen adına yakışır şekilde sohbet eden kasaba halkı ve futbol oynayan çocuklarla doluydu. Arkadaşlarımızın bir arkadaşı olan lokanta sahibi tarafından karşılandıktan sonra masamıza ardı ardına minik, lezzetli yemekler gelmeye başladı: aperatif olarak tam tahıllı lazanya, kaz göğsü, fırında kızartılmış mevsim sebzeleri, hindiba, ahtapot ızgara, İtalya'ya özgü Pecorino peyniri ve yerel zeytinler. Tüm yemekler, bazıları 800 sene önce Benedict rahiplerinin diktiği kadim ağaçlarda yetişen zeytinlerden elde edilen yerel zeytinyağı ile hazırlanmıştı! Yediğimiz hiçbir şeyde bir damla bile hayvansal yağ yoktu. Akşamın sonunda, Marco'nun bağlarında organik olarak yetiştirilen üzümlerden yapılmış iki şişe şarabı da bitirmiştik.

Aileler meydanda gezinirken, Marco da İtalya'nın bu bölgesindeki insanların yiyeceklerini ve şaraplarını kendilerine özgü şekilde nasıl ürettiklerini ve tükettiklerini anlattı. Buradaki insanların yediklerinin çoğunluğunun kaynağı, 50 km'den daha kısa bir mesafedeydi; Adriyatik'te yakalanan taze balıktan pek çok çeşit bölgesel peynire, zeytine ve taze meyveye, yaban domuzlarından sonbaharda avlanan geyiklere kadar. Besinlerin coğrafi olarak sınırlı bir bölgeden elde ediliyor olması, yerel yiyecek maddelerine bağlı olarak hazırlanan yemeklerin mevsimlere güçlü bir şekilde bağlı olması anlamına geliyordu. Bölgesel ürünlerdeki çeşitliliğin önemi yerel şaraplara da yansımaktaydı: Denize yakınlıkları

ve aldıkları güneş ışığı miktarı farklılık gösteren alanların topraklarında, farklı tür üzümler yetişmekteydi.

Fermo bariz bir şekilde ruha iyi gelen bir yer, üstelik bunun tek nedeni Vatikan'a meydanı süsleyen heykellerin sahibi dört papayı göndermiş olması değil. Kasabanın tarım tarihi, İ.Ö. 890'da Benedict'li rahiplerin buraya yerleşerek Farfa manastırını kurmalarına dek gidiyor. 400 yıl boyunca Farfa keşişleri çiftçilik yetenekleri ile ve çiftçiliği bölge halkına öğreterek bölgenin refahına katkıda bulunmuşlar. *Ora et labora* (dua et ve çalış) kavramına olan inançlarını takip ederek toprağı işlemişler, araştırmışlar ve bu konudaki düşüncelerini bir kenara yazmışlar. El yazması ciltlerin pek çoğu hâlen meydanın yanıbaşındaki eski kütüphanede görülebilir.

Lazanyanın yanında içtiğimiz ilk şişe şarap, tamamen Pecorino üzümünden yapılmış sek beyaz şaraptı. Marco üzümün adının şarabın yanında zevkle yediğimiz Pecorino peynirini yapan dağlardaki çobanlardan aldığını anlattı. Ayrıca şarap imalathanesinin logosundaki bir üzüm salkımını okşar gibi narince tutan rahipten bahsetti. Marco, doğaya karşı gösterilen tutku, dikkat ve saygının aynısının adını Benedict rahiplerinden alan (Le Corti Dei Farfensi) Cavalieris şarap imalathanesinde yaşamaya devam ettiğini özellikle vurguladı.

İkinci şişe şarabı (Güney Marche bölgesindeki Montepuliciano ve Sangiovese üzümlerinin harmanlanmasıyla yapılmış yıllanmış bir kırmızı şaraptı) açtığımızda ve eğitsel yemeğimizi minik bir parça tiramisu ile bitirdiğimizde, dünyanın bu bölgesinde yiyeceklerin ve şarabın nasıl kendine özgü kadim yöntemlerle yapıldığına dair çok şey öğrenmiştim. En önemlisi, Akdeniz mutfağının belli başlı yiyecek listesinden ve bir yemekteki bitki ve hayvan kaynaklı ürünlerin nispi oranlarından çok daha fazlası olduğunu anlamıştım. Bu çevrede yaşadığımız birkaç gün içinde ilk elden yaşadığımız deneyim bize tarihî, manevi, çevresel ve biyolojik etkenlerin bu türlerine yakın bağımlılıklarının, Akdeniz

beslenmesinin sağlık üzerindeki etkileyici yararlarına önemli katkıda bulunduğunu göstermişti.

Günden güne değişen moda diyetlerin dünyasını hoşnut bir şekilde geride bırakırken, beslenme uzmanları arasında Akdeniz türü beslenme ve bununla yakından ilişkili diyetlerin sağlığa yararlarına dair belirgin bir fikir birliği mevcuttur. Geleneksel Akdeniz beslenme tarzı, eski Yunan ve Romalıların bölgede hüküm sürdüğü zamanlardan başlayıp, daha sonrasında Akdenize kıyısı olan Afrikalı ve Arap ülkelerinden de esinlenerek 2.000 yıl boyunca evrilmiştir. Bu farklı etkiler, dikkat çekici bir çeşitlilikte meyve ve diğer bitkisel gıdaların ortaya çıkmasına yol açmış, bu gıdalar Akdeniz'e kıyısı olan ülkelerde ekilmeye, işlenmeye ve değişik bölgelere özgü gıdalar şeklinde tüketilmeye başlanmıştır. Tipik bir Akdeniz beslenme alışkanlığı haftada en az 5 öğün bitki, 1-2 öğün bakliyat ve fasulye, 3 öğün meyve, 3-5 öğün tahıl, 5 öğün bitkisel yağ (zeytinyağı, avakado, fındık ve tohumlar), 2-4 kez deniz mahsulü tüketimini içerir, kırmızı et haftada birden daha sık tüketilmez. Akdeniz beslenme tarzının sağlığa yararları sistematik olarak ilk kez 1950'ler ve 1960'larda Mayo Kliniğinde araştırmacı olan Ancel Keys'in önderliğinde yürütülen bir araştırma projesi olan Yedi Ülke Çalışması ile araştırılmıştır. Bu çalışmaya Marco'nun organik üzümlerini ve zeytinlerini yetiştirdiği Marche bölgesindeki Montegiorgio'dan denekler katılmıştır. Beslenmenin özellikleri ülkelere ve bölgelere göre değişiklik göstermesine ve çalışmanın başladığı tarihten itibaren beslenme alışkanlıklarında önemli değişiklikler gerçekleşmiş olmasına rağmen, temel beslenme tarzı yüksek miktarda tekli doymamış yağ asiti tüketimi (esas olarak zeytinyağı kaynaklı) ve bunun yanında meyveler, sebzeler, tam taneli tahıllar, az yağlı süt ürünleri ve makul miktarlarda kırmızı şarap; haftalık balık, kümes hayvanı, kabuklu yemişler ve bakliyat tüketimi ile seyrek ve az miktarda tüketilen kırmızı eti kapsar. Akdeniz beslenmesinde ortalama yağ oranı Sicilya'da yüzde 20'den Yunanistan'da yüzde 35'lere dek

değişiklik gösterse de yağların çok büyük kısmı bitkisel kaynaklı olup özellikle zeytinyağından elde edilir. Akdeniz beslenmesinin özellikle metabolik sendrom, kalp damar hastalıkları, kanser, bilişsel bozukluklar ve depresyon olmak üzere her türden ölüm nedeni bakımından yararlı etkilerini ortaya koyan epidemiyolojik ve klinik çalışmalara dayalı çok geniş bir tıp literatürü mevcuttur. Sağlık üzerine yararları yenilerde yarım milyondan fazla insanı kapsayan ve önceden yayınlanmış tüm literatürü bir araya getiren geniş bir çalışmada doğrulanmıştır.

Beyin sağlığı açısından Akdeniz beslenme tarzı lehine kanıtlar büyük epidemiyolojik çalışmalarla sınırlı değildir. Beyin ile Akdeniz beslenme tarzı arasındaki olası ilişkileri belirlemek için beyin görüntülemesi yapılan yaklaşık 700 yaşlı insanın yer aldığı yeni bir çalışmada, Akdeniz beslenme alışkanlıklarına sıkı sıkıya bağlı olan kişilerde pek çok beyin bölgesinin diğerlerine göre daha büyük olduğu gösterilmiştir. Kırmızı etin daha az, balığın ise daha fazla tüketilmesi bu farklılıkları açıklayan başlıca etkendir. Bir diğer çalışmada, araştırmacılar 146 yaşlı olguda beslenme alışkanlıklarını değerlendirmiş ve 9 yıl sonra bu kişilerin beyinlerini incelemişlerdir. Beslenme değerlendirmesine göre, katılımcıların yüzde 26'sında Akdeniz beslenme puanı düşüktü yani Akdeniz beslenme alışkanlıklarına çok bağlı değillerdi; deneklerin yüzde 47'sinde puanlar orta düzeydeydi ve yüzde 27'sinde Akdeniz beslenme alışkanlıklarına en iyi şekilde bağlı olduklarını gösterecek şekilde yüksekti. Araştırmacılar Akdeniz beslenmesine bağlılıkla beyin görüntüleme ölçümleri arasında farklı beyin bölgelerini birbirine bağlayan sinir demetlerinin bütünlüğü açısından güçlü bir ilişki olduğunu buldular.

Akdeniz beslenme tarzının sağlıkla ilgili onca yararını açıklayan birtakım mekanizmalar ileri sürülmüştür. Zeytinyağında ve kırmızı şarapta yüksek miktarlarda bulunan ve hücrelerin sağlığı üzerinde yararlı etkileri bulunan koruyucu antioksidanların ve polifenollerin yanında en sık bahsedilen faktör Akdeniz beslenmesinin inflamasyona karşı olan etkisidir.

Polifenoller çeşitli yiyecek ve içecekte bulunan bitki kaynaklı bileşiklerdir. Kırmızı üzüm ve zeytinin yanı sıra, diğer pek çok meyve ve sebze ile kahve, çay, çikolata ve bazı sert kabuklu yemişler polifenolden zengindir.

Ekim ayında bir gün, Marco ile yeniden buluşup yıllık zeytin hasatını izlemeye gittik. Ağaçlardaki zeytinin yaklaşık yüzde 30'unun olgunlaştığı bir günde, meyveyi toplamak ve bu zeytinleri hasattan sonraki saatler içinde işlemek için büyük çaba göstermek gerekiyordu. Marco'nun çalışanları, Fermo civarındaki çoğunun yaşı 500 ile 800 arasında olan yaklaşık 1800 ağaçtan zeytin topladılar. Bu ağaçların yalnızca yaşları değil, büyüklükleri de çok etkileyiciydi. Eğri büğrü gövdelerini sarabilmek için iki kişinin kollarını iyice açması gerekiyordu, kökleri de besin maddelerini üreten mikroplarla birlikte çalışan verimli topraktaki besleyici maddeleri alabilmek için her yöne doğru 30 metreye kadar uzanıyordu. Hasat rituellerini yerine getirmek için harcanan onca çaba (ağaçların yaşı, çoğunlukla yeşil olan zeytinlerin toplanması, toplandıktan hemen sonra soğuk presle işleme alınması) zeytindeki polifenol içeriğini olabildiğince en üst düzeyde tutabilmeyi amaçlıyordu.

Taze preslenmiş zeytinler ile ilgili olarak Marco'nun her sene yaptığı bilimsel analizlere göre, bu kadim zeytin ağaçlarından üretilen yağdaki polifenol içeriği ticari yağların çoğunun yapıldığı genç ağaçtakilerine göre katbekat yüksektir. Ağacın yaşı ile polifenol içeriği arasındaki ilişkinin altında yatan nedeni merak ettim. Bunun sebebi, ağaçların uzun yaşam iksirlerini kendilerini sağlıklı, üretken ve hastalıklarla iklim dalgalanmalarına karşı dirençli kılacak kimyasal bileşikler şeklinde hazırlamaları olabilir miydi? Bu bölgede yürürken gördüğümüz (ve bilimsel araştırmaların doğruladığı) sağlıklı ve hareketli doksanlık insanlarla şifa niyetine içilen zeytinyağı ve bu muhteşem asırlık ağaçlar arasında bir ilişki var mı acaba?

Akdeniz beslenme tarzı, Yanomami ve Hazda halklarının tarih öncesine dayanan beslenme modelinde olduğu kadar, pestakeryen ve veje-

taryenler gibi günümüzün bazı niş diyetlerinde de geçerli olan, bitkisel kaynaklı gıdaların hayvansal yiyeceklere oranının yüksek olduğu bir beslenme şeklidir. Bu, büyük oranda bitkiye dayalı beslenme tarzının yüksek miktarda kompleks karbonhidrata ek olarak bağırsak mikrobiyotasına yararlı etkileri olan polifenolleri de içerdiğini biliyoruz. Polifenoller sadece saf zeytinyağında bulunmaz; bu sağlıklı bileşikler, Akdeniz beslenme tarzının vazgeçilmez öğeleri olan kabuklu yemişlerde, dutsu meyvelerde ve kırmızı şarapta da vardır. Yapılan yeni bir küçük çalışmada, kırmızı şarabın bağırsak mikrobiyotamızın yapısında olumlu etkilere sahip olabileceği gösterilmiştir.

Akdeniz tarzı beslenmenin dikkat çekici yararlarını ortaya koyan tüm araştırmalara karşın, beslenme şekillerinin bilimsel olarak daha zor değerlendirilebildiği yönlerinin olduğunu unutmamalıyız. Lezzetli bir yemeği paylaşırken hissedilen sosyal bağ ve yemekten keyif alan kişilerin tutum ve bakış açıları deneysel olarak değerlendirilemez. Bizim Fermo'ya yaptığımız ziyaret bir gösterge olarak kabul edilirse, bu etkenlerin bir Akdeniz yemeğinin sağlığa olan sayısız yararlarına katkısı olması muhtemeldir.

10

ZİNDELİK VE İDEAL SAĞLIĞA GİDEN BASİT YOL

Beyninizle bağırsaklarınız ve onun mikrobiyotası arasındaki yoğun bilgi alışverişi, ister uyurken ister uyanıkken olsun, doğduğunuz günden öldüğünüz güne kadar günde 24 saat gerçekleşir. Tüm bu iletişim sadece temel sindirim işlevlerinin koordinasyonu için değildir; aynı zamanda, nasıl hissettiğimiz, kararlarımızı nasıl aldığımız, nasıl sosyalleştiğimiz ve ne kadar yemek yediğimiz de dâhil olmak üzere insani deneyimlerimize etki eder. Dikkatle dinlersek bu sohbet bize sağlıklı bir yaşam yolunda rehberlik de yapabilir.

Eşi benzeri olmayan zamanlarda yaşıyoruz. Yediklerimiz ve içtiklerimiz çarpıcı bir şekilde değişti ve şimdiye kadar yaşayan herhangi bir insandan daha fazla kimyasal maddeye ve ilaca maruz kalmaktayız. Bu değişikliklerin, kronik yaşam stresiyle birlikte, sadece bağırsak mikroplarını değil, aynı zamanda bağırsaklarla beynin karmaşık diyaloğunu da nasıl etkilediğini öğrenmeye başlıyoruz. Bağırsaklarla beyin arasındaki bu konuşmalar, mide-bağırsak kanalının sık görülen sendromlarında, özellikle İBS'de ve bazı obezite türlerinde önemli ve köklü bir rol oynamaktadır. Bizler, bağırsaklarda yaşayan mikropların dünyasındaki bozuklukların beynimizi nasıl etkileyebileceğini de anlamaya başlıyoruz. Yakın tarihli araştırmalar, depresyon, kaygı, otizm, Parkinson ve hatta

Alzheimer hastalığı gibi beyin bozukluklarında beyin-bağırsak-mikrobiyota etkileşimlerinin değiştiğini ortaya koymaktadır. Ancak bu hastalıklardan muzdarip olmayanlarımız bile, yaşamsal öneme sahip bu konuşmanın özellikleri hakkında daha fazla şey öğrenerek sağlığını koruyabilir ve daha iyi hâle getirebilirler.

İdeal Sağlık Nedir?

Birkaç yıl önce, çok eski bir arkadaşım, Melvin Schapiro karısı ve Porto Rico'lu San Juan'dan başka iki çiftle birlikte Karayipler'de uzak bir adaya tatile gitmişlerdi. Mel ve arkadaşları bu geziyi önceden defalarca yapmış olsalar da bu defa başlarına çok kötü bir şey geldi. Bindikleri pervaneli küçük uçak, yanlışlıkla jet yakıtı konduğu için kalkıştan kısa süre sonra düştü. Mel ve diğer yolcular mucize eseri kurtuldular, bazıları hastanede yatmalarını gerektirecek şekilde yaralandılar. Mel'in birkaç kaburgasında ve omurgasında kırık oluştu, bacağının alt kısmındaki derin kesi oralarda bulunan bir travma merkezinde küçük bir ameliyatla tedavi edildi. Kazadan saatler sonra daha ileri tedavi için Los Angeles'a geri uçtu. Şimdi hikâyenin en dikkat çekici kısmı geliyor: Tüm bu travmatik ve duygusal yaralanmalara rağmen, Mel kısa sürede koltuk değnekleri ile yürümeye başladı ve kazadan yalnızca üç hafta sonra muayenehanesinde çalışıyor, bir yandan da bir ay sonra katılacağı önemli bir tıp konferansına hazırlanıyordu.

ABD'deki insanların sadece küçük bir kısmı, ideal sağlığa sahiptir. İdeal sağlık, fiziksel, zihinsel, duygusal, manevi ve sosyal olarak tam bir iyilik hâlinde olma durumu olarak tanımlanır ve bu durum yüksek bir zindelik, ideal bir kişisel performans ve üretkenlikle birliktedir. Diğer bir deyişle, kendisini rahatsız eden bir yakınması olmayan ve ayrıca mutlu, iyimser olan, pek çok arkadaşı bulunan ve işinden zevk alan kişi

ideal sağlığa sahip demektir. Arkadaşım Mel de böylesine özel bir kişidir. Arada bir gazetelerde bu tür insanlarla ilgili haberler okuruz. Örneğin koşmaya 89 yaşında başlayan Türbanlı Kasırga lakaplı Fauja Singh de böyle biridir; 101 yaşındayken Londra maratonunu tamamlayan Singh şöyle der: "Mizahsız bir hayat zaman kaybıdır, yaşamak mutluluk ve kahkaha atmaktan ibarettir."

Yetmişli yaşlarının sonunda, hatta 80'lerinde olan birçok meslektaşım hâlen aktif durumda, sağlıklı ve çok üretken, bilimsel araştırmalarına devam ediyor, öğrencilerine ders veriyor, hasta görüyor, uluslararası büyük çalışmalar yürütüyor ve bilimsel toplantılarda çalışmalarını anlatmak üzere dünyayı dolaşıyor. Sahip oldukları kişisel özelliklerden öne çıkan bir tanesi varsa o da hayatta her şeye karşı duydukları merak ve heyecan, dünyaya olumlu bakmaları ve negatif insanların ya da olayların kendilerini batağa sürüklemelerine izin vermemeleridir. İçlerinden gelen kararlar her zaman olumlu bir önyargı taşıyor gibidir, ne olacaksa olsun, sonucun iyiye varacağına inanırlar. Bu insanlar arasında, arkadaşımın başına gelen uçak kazası gibi sağlık problemlerinden veya eşin ölümü gibi kişisel kayıplardan sonra kendini toparlama yeteneğine dair hikâyeler de sıkça duyuluyor. Bu bireylerin tümünde yüksek düzeyde bir direnç, zorluklarla baş etme ve toparlanma gücü mevcut gibi görünmekte; hayatta beklenmedik olaylar dengelerini bozduğunda sağlıklı ve istikrarlı duruma dönebilme yeteneği hemen hepsinde var.

Yapılan tahminlere göre süper-sağlıklı insanlar, Kuzey Amerika nüfusunun yüzde 5'inden azını oluşturmakta. İdeal sağlık medyada çok rağbet görse de doktorların hastalarında oluşturmaları için eğitildikleri bir konu değil. Geleneksel olarak, sağlık bakım sistemimizin (aslında hastalık bakımı demek daha doğru olur) büyük bir kısmı, neredeyse tümüyle kronik hastalıkların belirtilerini tedavi etmek, pahalı tanısal testleri ve aynı derecede pahalı uzun dönem ilaç tedavisini olabildiğince desteklemekten ibarettir. Benzer şekilde, hükümet tarafından finanse

edilen biyomedikal araştırmalar ideal sağlık durumuna katkı sağlayan biyolojik ve çevresel etkenleri tanımlamaya değil, hemen hemen tamamen hastalık mekanizmalarını ortaya çıkarmaya odaklanmıştır.

Sandy gibi kişiler, süper sağlıklı insanlardan çok daha sık görülür. Sandy Los Angeles'ın batı yakasında yaşayan, başarılı, orta yaşlı, boşanmış, meslek sahibi biri. Bir yandan mesleki zorunluluklarını yerine getirmeye çabalarken diğer yandan da iki ergen genç kıza iyi bir anne olmaya çalışmış. Her ne kadar çok uzun süredir hassas bir midesi olduğunu söylese de bu tür hafif duyarlılıkları olan çoğu kişi gibi kendini her zaman sağlıklı biri olarak gördüğü için bu yakınmalarından dolayı hiç doktora başvurmamış. Ancak son bir yılda kolayca yorulduğunu, eskisi gibi enerjik olmadığını, sabahları yorgun kalktığını ve 7 kilo aldığını fark etti. Ayda birkaç kez ülkenin doğu yakasına uçuyordu, bunlar çoğunlukla gece uçuşuydu ve yolculuklardan sonra kendini toparlaması eskisine göre daha fazla zaman alıyordu.

Probiyotik yoğurtların sindirime yararlı etkilerinden bahseden televizyon reklamlarını ya da glutenin zararlarını anlatan talk show konuklarını izleyene kadar Sandy sindirim sistemi ile ilgili pek düşünmemişti. Glutensiz beslenmenin kendisininkine benzer yakınmalara yarar sağladığını okuduktan sonra, basit ve özel diyetlerle bağırsak mikrobiyomunu nasıl en iyi hâle getirebileceğini öğrenmek için bana danışmaya geldi.

Sandy "ideal altı" sağlık durumu yaşayan, başka deyişle "hastalık öncesi" olarak adlandırabileceğimiz dönemde olan ve sayıları giderek artan insanlardan biri. Bu kişilere resmî bir tıbbi tanı konmamıştır. Kan tahlillerinde hastalığın erken dönemlerini düşündüren bir biyokimyasal bulgu yoktur. Ancak, kendilerini kronik olarak stresli ve kaygılı hissederler. Stresli bir deneyim sonrasında normal gevşemiş duruma geri dönmeleri daha uzun zaman alır. Bu kişiler aynı zamanda fazla kilolu veya obezdirler, tansiyonları normalin biraz üstünde olup, düşük dereceli kronik sindirim rahatsızlığı (mide yanmasından karında şişkinlik hissine ve tuvalete çıkma alışkanlık-

larında düzensizliklere kadar değişebilen) çekerler ve tatmin edici bir sosyal yaşam için yeterli zamanları ve enerjileri yoktur. Genellikle uyku kaliteleri düşüktür, hâlsizdirler ve vücutlarında özellikle bel ve baş ağrısı şeklinde tekrarlayan ağrılar ve sancılar çekerler. Bu belirtileri ailelerinin geçimini sağlamak veya kariyerlerinde hızla ilerlemek için ödemeleri gereken bir bedel olarak da görebilirler. Her ne kadar bu tür kişiler doktorların İBS, fibromiyalji, kronik yorgunluk sendromu veya hafif hipertansiyon gibi belli bir tıbbi teşhis koymak için kullandıkları tanısal kriterlere sahip olmasalar da vücutlarında sistemik bir enfeksiyonun göstergelerinin araştırılması gibi özel tetkiklerde bazı karakteristik anormallikleri saptamak olasıdır.

Böyle hastalık öncesi durumlar vücudun yıpranmasının sonucu olarak görülebilir (buna tıpta allostatik yüklenme denir). Bu yüklenme, kişi kronik stres altındaysa ya da sürekli olarak tekrarlanan küçük stres yapıcı etkenlere maruz kaldığında, zaman içinde giderek artar. Çoğumuz böyle stresli bir dünyada yaşarız ancak bazı kişilerde bu yıpranma daha zorlu gerçekleşir. Beyindeki stres devrelerinin tekrarlayan ve uzamış şekilde aktif olması metabolizmamıza, kalp damar sağlığımıza ve beynimize zarar verir. Allostatik yüklenme aynı zamanda beyin-bağırsak-mikrobiyom eksenimiz üzerinde büyük bir etki yapar, bunun nedeni büyük olasılıkla bağırsak tepkilerinin bağırsaklarda yaşayan mikropların davranışını etkilemesi olabilir. Allostatik yüklenme arttıkça, bağırsak mikroplarımız ve bunların beyinle olan bağlantıları, sistemik inflamasyonun gelişmesinde büyük bir rol oynar. İnflamasyon kötüleştikçe, kan dolaşımında bulunan LPS, adipokinler (yağ hücrelerinin ürettiği sinyal molekülleri) ve C reaktif protein adı verilen bir madde dâhil olmak üzere inflamasyon belirteçleri de artar.

Öğrenmiş olduğumuz gibi, beslenme tarzımız da benzer inflamasyon durumlarına neden olacak şekilde bağırsak mikrobiyotamızla etkileşime girebilir, bu duruma "metabolik toksemi" denir. Diğer yönlerden sağlıklı olan bir kişide on yıllardır süren metabolik tokseminin beyinde önemli yapısal ve işlevsel değişikliklere yol açabileceğine dair pek çok kanıt vardır.

Daha da endişe verici olan şey, kronik stres ile birlikte yüksek yağlı beslenmenin inflamasyon durumunu alevlendirebilmesidir. Bunu bağırsakların geçirgenliğini artırarak yaparlar, böylece mikrobiyotanın bağırsaklardaki bağışıklık sistemini harekete geçirme ihtimali artar. Aşırı stres düzeyleri pek çok insanı rahatlatıcı gıdaları tüketmeye yönlendirir, bu tür yiyecekler de daha sonra beyindeki artmış stres devrelerini "yeni normal durum" yaparak bağırsaklardaki inflamasyonu daha da alevlendirir. Bu kısır döngü bu şekilde sürüp gider.

Bağırsaklarımızdaki mikropların hayvansal yağdan zengin bir şekilde beslenmesiyle birlikte kronik stes kaynaklı yıpranmanın beynimizdeki etkileri, bizi belli bir noktaya sürükleyen mükemmel fırtınaya benzer; birbirini tetikleyen, ancak tam olarak bilinmeyen başka etkenler, hastalık öncesi durumdan metabolik sendrom, koroner damar hastalığı, kanser ve dejeneratif beyin hastalıkları gibi sık görülen sağlık sorunlarına yol açar.

Sandy'ye geçerli bir tıbbi öneri sunabilmiş miydim ya da sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunu nasıl oluşturacağına ilişkin sorularına yanıt verebilmiş miydim? İçinde bulunduğu hastalık öncesi duruma odaklanmayı bırakıp, ideal sağlık hedefine nasıl ilerleyeceğini anlatabilmiş miydim? Yanıt: Evet. Herkesin kendi bağırsak-mikrobiyom-beyin ekseninde denge kurmaya ve sürdürmeye odaklanarak ideal sağlığa ulaşmak için çaba gösterebileceğine kesinlikle inanıyorum. Nasıl? Esnekliğini ve direncini en üst noktaya taşıyarak.

Sağlıklı Bağırsak Mikrobiyomu Nedir?

Mikrobiyomlarımızı sağlıklı tutmak için ilk önce sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomunu oluşturan şeyleri bilmeliyiz.

Bağırsak mikrobiyomunuz bir ekosistem olduğu için, bunu bir çevre bilimcinin düşündüğü gibi düşünmek yararlı olacaktır. İnsan vücudu-

nu bir kır manzarası gibi düşünün, bedenin her bir parçası da mikroorganizmalar için kendine özel bir habitat içeren farklı bölgeler olsun. Bu bölgeler birkaç türe ev sahipliği yapan vajinadan çok çeşitli mikropları barındıran ağza kadar çeşitlilik gösterecektir. Sindirim sisteminin içinde bile, birbirinden farklı bölgeler bulunur; düşük çeşitlilikte mikrop habitatının izlendiği mide ve ince bağırsaklar ile vücudunuzun herhangi bir yerinden çok daha fazla mikrop içeren ve en yüksek çeşitlilikte mikrobik yaşam alanına sahip olan kalın bağırsaklar.

UCLA'da bir çevre bilimci olan Daniel Blumstein'dan sağlıklı ekolojik durumu açıklamasını istediğimde, doğal yaşam alanlarında çok sayıda istikrarlı sağlıklı durumun bulunabileceğini söyledi. Bir başka deyişle, bütün ekosistemler, birden fazla istikrarlı durum sergilerler. İnsan mikrobiyal ekosistemi söz konusu olduğunda, bazı istikrarlı durumlar sağlıkla birlikte görülürken, bazıları hastalıkla ilişkilidir.

Bir ekolojik sistemde istikrarlı durum kavramını gözümüzde canlandırmak için California'da araba sürmekten en çok zevk aldığım yollardan birini düşünüyorum. Pasifik Kıyı Otoyolu olarak da bilinen California'nın 1. Otobanı'nda St. Barbara'dan Monterey'ye otomobille giderken kıyıya yaklaştıkça meşe ağaçları ile kaplı altın sarısı tepeler ve üzüm bağlarının vadilerle bölünmüş yüksek dağlara doğru uzanışını izlemekten büyük keyif alırım.

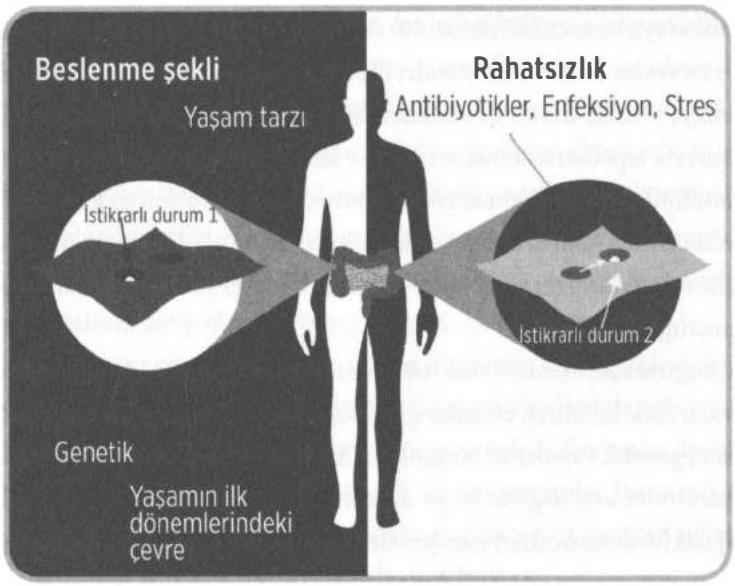
Bu muhteşem manzarayı şekillendiren pek çok etken var: jeoloji, akarsular, depremler, tektonik kırılmalar, hava durumu ve binlerce yıldır burada yaşamış olan hayvanlar. Yukarılardan dev bir topu buraya bırakarak yuvarladığınızı hayal edin. Topun vadilerde ve diğer çukur bölgelerde duracağını kolayca tahmin edebilirsiniz. Çukurlar ne kadar derinse topu diğer vadiye götürmek için tepeden aşırmak da o denli zor olacaktır. Bir diğer deyişle, top çukur bir yerdeyse istikrara kavuşmuştur ve çukur ne denli derinse durum da o denli istikrarlı demektir.

Kıyaslama yapmak için, bağırsaklarınızdaki mikropların oluşturduğu ekosistemi üç boyutlu bir grafiğin üzerinde yer alan inişli çıkışlı bir

manzaraya benzetebilirsiniz. Bu durumda, çukur bir yerden bir tepenin zirvesine kadar olan mesafe, topu bir sonraki çukur bölgeye götürmek (yani istikrarlı bir durumdan diğer bir istikrarlı duruma getirmek) amacıyla tepeden aşırtmanız için ne kadar enerji gerektiğini gösterir. Standford Üniversite'sinde çocuk doktoru ve önde gelen mikrobiyologlardan David Relman, bağırsaklardaki en istikrarlı durumların —vadilerin ve en belirgin çukurların— ya ideal sağlığı ya da kronik hastalığı yansıttığını söylüyor.

Bağırsaklarınızdaki mikrobiyomun manzarasını tıpkı doğal manzaraları şekillendiren etkenler gibi çok sayıda etken belirler. Önemli bir etken, genetik yapınız ve bu genlerin hayatın erken döneminde yaşanan deneyimler aracılığıyla iyi ya da kötü şekilde değişime uğramasıdır. Bağışıklık sisteminizin işlevleri de önemlidir; yeme alışkanlıklarınız, yaşam tarzınız ve zihinsel alışkanlıklarınızı yansıtan kendinize özgü bağırsak tepkileriniz de aynı şekilde önemli rol oynar.

Bağırsak mikrobiyotasının bileşimi ile ilgili olarak sınırlı sayıda uzun süreli çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalar, beslenme alışkanlıklarındaki değişikliklerin, bağışıklık sisteminin işleyişinin ve özellikle antibiyotikler olmak üzere ilaç kullanımının mikrobiyotayı bir durumdan başka bir duruma dönüştürebileceğini göstermiştir. Bu dönüşümler, bazen geçicidir ve hızla önceki sağlıklı duruma geri dönülür. Bazen de kalıcı olup kronik hastalıklara neden olabilirler. Bu yüzden, bağırsaklarınızdaki mikropların oluşturduğu manzaraya bağlı olarak, bir bağırsak enfeksiyonunu takiben uzun süren sindirim rahatsızlığı oluşabilir veya tatlı yedikten sonra kan şekerinizde sağlıksız sıçramalar görülebilir. Bu mikrobiyal manzara, sağlıklı bir beslenme tarzına geçmenin veya probiyotik alımının kimlere daha fazla yarar sağlayacağını ve antibiyotik tedavisine kimlerin daha hassas olacağını belirleyebilir.



ŞEKİL 7. ANTİBİYOTİKLER, STRES VE ENFEKSİYONLAR BAĞIRSAK MİKROBİYOMUNUZUN MANZARASINI NASIL DEĞİŞTİRİR?

Ekoloji terminolojisini kullanarak, bağırsakların düzenlenmesi ve bağırsak mikrobiyomunun işlevi, tepelerden ve vadilerden oluşan bir manzaraya benzetilebilir; vadiler ne kadar derinse genel durum rahatsızlıklara karşı o kadar dirençlidir. İstikrar durumu, genler ve yaşamın erken dönemindeki deneyimler gibi çeşitli etkenler tarafından belirlenir. Sistem yeterince olumsuz etkiye maruz kaldığında, her zamanki istikrarlı durumdan ayrılıp durağan ya da geçici olabilen yeni bir duruma girer. Bu yeni durumların pek çoğu hastalıkla ilgilidir. En sık görülen olumsuz etkiler antibiyotikler, enfeksiyon ve strestir.

Çeşitlilik. Sağlıklı bir bağırsak mikrobiyomu için üzerinde genellikle anlaşmaya varılmış kriterlerden biri içinde bulunan mikrop türlerinin sayısı ve çeşitliliğidir. Çevremizdeki doğal ekosistemlerde olduğu gibi, mikrobiyomun sahip olduğu yüksek çeşitlilik direnç ve dayanıklılık, düşük çeşitlilik ise rahatsızlıklar karşısında kırılganlık demektir. Daha az

sayıda mikrop türünün bulunması, (bağırsaklarımızda yaşayan patojen bakteriler, virüsler veya patobiyontların neden olduğu) enfeksiyonlar, kötü beslenme veya ilaçlar gibi olumsuz etkilere karşı durabilme yeteneğinde azalma anlamına gelir.

Bu kuralın dikkate değer bazı istisnaları vardır; yenidoğanın bağırsaklarında yaşayan mikrobiyota ve vajina gibi. Sağlıklı olduklarında her ikisinde de mikrop çeşitliliği azdır, bu da iyi bir amaca hizmet eder. Yenidoğanın mikrobiyomu herkesin kendine özgü olan erken programlama süresince bağırsak mikroplarından oluşan bir kalıbın yaratılması için esnek olmalıdır. Vajinadaki mikrobiyomun da işlevini üreme ve doğumun eşsiz taleplerine uydurmak için esnek olması gerekir. Doğa, bu özel yaşam alanlarının istikrarını sağlamak ve enfeksiyonlardan ve diğer hastalıklardan korumak için zekice alternatif stratejiler geliştirmiştir. Her iki habitata da laktobasiller ve bifidobakteriler hâkimdir. Bu bakteriler çok sayıda antimikrobiyal madde üretebilir ve diğer mikroorganizmalarla patojenlerin çoğuna karşı koruyucu etkisi olan asitli bir ortam oluşturulmasına yetecek kadar laktik asit yapabilme yeteneğine sahiptir.

Düşük çeşitliliğe sahip olan ve bağırsak mikropları nispeten istikrarsız topluluklar oluşturan biri, hiçbir zaman belirgin hastalık bulgusu göstermeyebilir. Bununla birlikte, böyle yüksek riskli kişilerde mikrobiyota bozulduğunda hastalıkların gelişme olasılığı artar. Giderek artan sayıda bilimsel literatür obezite, inflamatuar bağırsak hastalığı ve başka otoimmün bozukluklar gibi hastalıkların bağırsaklardaki mikrobiyal çeşitliliğin azalmasıyla ilişkili olduğunu ve bunun da sıklıkla tekrarlanan antibiyotik kullanımının bir sonucu olarak görüldüğünü göstermektedir. İleride bu listeye başka hastalıklar da eklenebilir.

Ne yazık ki bir yetişkinde bulunan bağırsak mikroplarının çeşitliliğini azaltmak, hayatın ilk 3 yılında ortaya çıkan çeşitliliğin üstüne çıkarmaktan daha kolay görülmektedir. Örneğin, antibiyotik kullanarak her yaşta bağırsak mikrobiyal çeşitliliğinin azaltılması görece olarak kolay

olsa da çalışmalara göre normal mikrobiyal çeşitliliğimizi artırmamız ve böylece hastalıklara karşı koyabilmemiz ve sağlığımızı daha iyi hâle getirmemiz oldukça güçtür. Ne kadar probiyotik tablet alırsanız alın, ne kadar lahana turşusu ve kimçi tüketirseniz tüketin ve ne kadar iddialı bir diyete başlarsanız başlayın, bağırsaklarınızdaki temel mikrobiyal bileşim ve çeşitlilik nispeten dengeli kalacaktır.

Buna karşın, hemen yelkenleri suya indirmeniz için bir neden yok. Probiyotik uygulamanın mikrobiyotanızın ürettiği metabolitleri değiştirerek bağırsak sağlığınız için yararlı olabileceğini biliyoruz. Mikrobiyomun henüz gelişmekte olduğu yaşamın ilk yıllarında veya geniş spektrumlu antibiyotik kullanımından sonra ya da kronik bir yaşamsal stres süresince bağırsak mikroplarının büyük ölçüde yok olmasını takiben bu tür bir probiyotik uygulamanın bağırsaklarınızdaki mikroplar üzerine olumlu etkisi daha fazla olabilir.

Bağırsaklardaki mikropların çeşitliliği bizi hastalıklara karşı nasıl koruyor? Çeşitlilik sağlıklı ekosistemlerin sahip olduğu iki önemli özellikle yakından ilişkilidir: istikrar (denge) ve direnç (esneklik).

İstikrar ve direnç. İş arkadaşınızdan veya kuzeninizden farklı mikrop türlerine sahip olsanız da temel olarak uzun süre aynı türleri taşırsınız. Bu istikrar, sağlığınız ve kendinizi iyi hissetmeniz için önemlidir. Bize düşman olmayan bağırsak mikroplarının stresle ilgili olumsuzluklardan sonra hızla dengeli bir duruma dönmelerini ve yararlı etkilerini zaman içinde sürdürmelerini sağlar. Bu da mikrobiyomu dirençli ve esnek kılar.

Bunun aksine, bazı insanların bağırsak mikrobiyotaları olumsuz etkilere özellikle aşırı duyarlıdır. Meksika'ya tatile gittiği sırada yakalandığı gastroenteritin belirtilerinden uzun süre kurtulamayan bayan Stone, tatile birlikte gittiği diğer kişilerden daha dirençsiz ve daha az istikrarlı bir bağırsak mikrobiyomuna sahipti. Mikropların oluşturduğu manzara tatil sırasında kronik stres altında olduğu için mi değişmişti? Yoksa ta baştan hayatının ilk yıllarında olumsuz yaşam deneyimleri

kalıcı değişiklikler yaptığından beri daha dengesiz bir mikrobiyal manzaraya mı sahipti?

Bağırsaklardaki mikropların sağlığına ekolojik açıdan yaklaşan bu bakış, gıda endüstrisi ve medyanın sağlıklı bir mikrobiyomun belirli türden mikropların bir araya gelmesiyle oluştuğu iddialarıyla çelişmektedir. Aslında, insanlar arasında bağırsak mikrop türlerinin sadece yüzde 10'u aynıdır. Başka bir deyişle, siz ve arkadaşınız gayet sağlıklı bağırsak mikrobiyomlarına sahip olsanız da bu mikrobiyomlarda birbirinden çok farklı mikroplar yaşıyor olabilir. Yani, bağırsak mikrobiyotasının dengeli ve sağlıklı olduğu çeşitli durumlar mümkündür.

Tüm bunlar, bağırsaklarınızdaki bakteri türlerinin hızlı bir analizi ile (örneğin Prevotella'ların Bacteroides'lere veya Firmicutes'lerin Bacteroidetes'lere oranının belirlenmesi) ile bağırsak-beyin ekseninizin ve sağlık durumunuzun kolayca değerlendirilemeyeceği anlamına gelir. Aynı zamanda hangi probiyotiklerin alınacağına veya hangi diyeti uygulamanın belirli yararlar sağlayacağına yanıt getiren herkese uyan tek bir önerinin de aslında mümkün olmadığı böylece anlaşılmış olur.

Bağırsaklardaki birbirinden oldukça farklı mikrop toplulukları benzer metabolitler oluşturabilir. Bu da gelecekteki tetkiklerin bağırsak mikrobiyomunun sağlığını sadece mikropların türlerine bakarak değil, hangi genlerin ifade edildiğini ve hangi metabolitlerin üretildiğini inceleyerek değerlendireceğini akla getirmekte.

Bağırsaklardaki mikropların işlevlerini etkileyen endişe, stres, öfke ve kaygı gibi sağlıksız bağırsak reaksiyonlarını dikkate almadan, yalnızca belirli bir diyet gibi basit bir uygulamanın tek başına bağırsak mikrobiyomunuzu ideal hâle getirmesini bekleyemeyiz. Ya da yüksek hayvansal yağlı, düşük bitki kaynaklı beslenme şeklini sürdürürken, sadece günlük probiyotikle zenginleştirilmiş yoğurt yemenin veya kısa süre için lahana turşusu veya kimçi denemenin, tahılları, kompleks karbonhidratları ve gluteni günlük beslenmenizden çıkarmanın da yararı olmayacaktır. Bu

uygulamalar tek başlarına bağırsaklarla beyin arasındaki kronik olarak bozulmuş diyaloğu düzeltmeyecektir. Çölyak hastası olmadığınız hâlde glutensiz beslenmeye başlamanız, milyar dolarlık glutensiz gıda endüstrisini sevindirse de çoğu durumda size uzun süreli bir fayda sağlamayacaktır. Günümüzde bilim, sadece beslenmenizi değiştirmenin yeterli olmayacağını söylüyor. Yaşam tarzınızı da değiştirmeniz gerekir.

İdeal Sağlığa Yatırım Yapmaya En Uygun Zaman Nedir?

Beyin-bağırsak mikrobiyomu ekseni en çok hayatın üç döneminde olumsuz etkilere karşı duyarlıdır: anne karnından başlayıp süt çocukluğu dönemi boyunca (perinatal dönem), yetişkinlik ve yaşlılık. Günümüzde bilim insanları, anne karnındaki gelişim sürecinden başlayarak yaşamın ilk yıllarının uzun dönemde sağlığımız için çok önemli olduğu konusunda hemfikirler.

Bağırsak-mikrobiyota-beynimiz arasındaki etkileşimler yaşamın ilk yıllarında şekillenir, doğumdan 18 yaşına dek dünya ile kurduğumuz ilişki (psikososyal etkiler, gıdaların içindeki kimyasallar (antibiyotikler, katkı maddeleri, yapay tatlandırıcılar vs) bunda rol oynar. Yaşamın erken dönemi (doğum öncesinden üç yaşına kadar) bağırsaklardaki mikrobiyal mimarinin şekillenmesinde kritik öneme sahiptir. Bu dönemde hem mikrobiyom, hem de beyin devreleri hâlâ gelişmeyi sürdürmekte olup, bu değişiklikler yaşam boyu kalıcı olmaya meyillidir.

Dahası, bağırsak duyuları ve bunlara eşlik eden hisler, beyninizdeki veritabanına işlenerek ömür boyu arka planda yer alan duyguları, mizacı ve sezgisel olarak iyi kararlar alabilme yeteneğini şekillendirir.

Yetişkin hayatımız boyunca hem yediklerimiz hem de hissettiklerimiz bağırsaklarımızdaki mikropların sindirim sistemimizde bulunan bağışık-

lık hücreleri, hormon ve serotonin içeren hücreler ve duyusal sinir uçları gibi diğer oyuncularla sürdürdükleri kimyasal sohbet üzerinde büyük etkiye sahiptir. Bu "bağırsak tabanlı kurul" beyne sinyaller göndererek yemek yeme arzumuzu, strese karşı hassasiyetimizi, nasıl hissettiğimizi ve içimizden gelen kararları nasıl aldığımızı etkiler. Bu arada, duygularımız ve onlara eşlik eden bağırsak tepkileri de bağırsaklarımızda gerçekleşen karmaşık diyalogları derinden etkileyerek, bağırsakların beyne ne tür mesajları geri gönderdiğine tesir eder.

Bağırsak-mikrobiyota-beyin diyaloğunu değiştirmenin sonuçları, bağırsak mikroplarının çeşitliliğinin ve direncinin azalmaya başladığı yaşamın ileri dönemlerine dek ortaya çıkmayabilir. Bu da bizleri Alzheimer veya Parkinson gibi beynin dejeneratif hastalıklarına karşı daha hassas kılabilir. Bu yıkıcı hastalıkları önlemek için, beyin ciddi belirtiler göstermeye başlamadan çok önce, yaşamlarımızın daha erken dönemlerinde bağırsak-beyin-mikrobiyota eksenimize nasıl baktığımıza dikkat etmemiz gerekir.

Bağırsak Mikrobiyomunu Hedef Alarak Sağlığımızı İyileştirmek

Mikroplarla bağırsaklar ve beyin arasındaki karmaşık kimyasal sohbetleri hızla çözerken, aynı zamanda bu bilgileri insanların sağlıklarını iyileştirmede nasıl kullanabileceğimizi de araştırıyoruz.

Ancak kanıta dayalı öneriler sunabilmemiz için, önce önemli araştırma sorularını yanıtlamamız gerek. Stanford Üniversitesi'nde mikrobiyoloji uzmanı olan David Relman, bu soruları şöyle özetlemekte: Doğumdan sonra insan mikrobiyotasının yapısını belirleyen en önemli süreçler ve etkenler nelerdir? Çocukken sahip olduğunuz bağırsak mikroplarının karışımı, yetişkinliğinizde sağlık ve hastalık riskinizi değiştirir

mi? Mikrobiyomun istikrarını ve olumsuzluklara karşı dayanıklılığını belirleyen en önemli faktörler nelerdir? Bağırsak mikrobiyotanızı daha istikrarlı ve dayanıklı hâle nasıl getirebilirsiniz ve sağlıklı olmadığı durumlarda onu tekrar sağlığına nasıl kavuşturursunuz? Bu ve başka soruları yanıtlamak için, mikrobiyom gibi çok sayıda, muhtemelen birbiriyle etkileşim içinde olan hastalık etkenlerini belirleyen iyi tasarlanmış klinik çalışmalara ihtiyacımız var.

Yakın gelecekte, bir kişinin bağırsak mikroplarına ait manzarayı ve bu sistem içinde oluşturulan sinyal moleküllerini belirleyebilirsek o kişinin antibiyotikler, stres, beslenme faktörleri ve diğer denge bozucu etkenler karşısındaki hassasiyetini saptayarak hastalıkların oluşumunu önleyecek veya bağırsak mikrobiyomunu yeniden sağlığına kavuşturacak, kişiye özel tedaviler tasarlayabiliriz. Bu özel tedaviler arasında yaşam tarzında değişiklikler, beslenme şekline müdahaleler ya da gelecekte uygulanacak olan tıbbi tedavi yaklaşımları bulunacaktır. Yakın zamanlarda yapılmış bir çalışmada bağırsak mikrobiyomunun yeniden şekillendirilmesi gibi çok sayıda kişisel etkene dayanarak uygulanan özelleştirilmiş beslenme tavsiyelerinin, yemek sonrası kan şeker düzeyinin kontrolünü iyileştirdiği gösterilmiştir.

Aynı zamanda vücudumuzda ya da beynimizde gelecekte oluşabilecek hastalıkların mikrobiyomdaki erken uyarı belirtilerini de fark edebileceğiz. Basit bir dışkı örneğindeki mikropların incelenmesi, tıpta en önemli tarama testlerinden biri olabilir. Bu yöntem, otizm spektrum bozuklukları, Parkinson hastalığı, Alzheimer hastalığı ve depresyon gibi tam olarak anlaşılamamış belirli hastalıklara tanı konmasına veya belli hastalıklara karşı yatkınlığın ortaya çıkarılmasına yardımcı olabilir.

Yeni ve özgün tedaviler de gündeme gelebilir. Mikrobiyologlar ve yeni girişimci şirketlerin yöneticileri yeni hesaplama araçları kullanarak insan bağırsak mikrobiyomunu bu tür yeni geliştirilen tedaviler açısından irdelemekle meşguller. Daha şimdiden, insan mikrobiyotasının

içinde birçok yeni ilaç adayı buldular. Ayrıca, İBS veya kronik kabızlık gibi beyin-bağırsak bozukluklarını da kapsayan çeşitli hastalıkları tedavi etmek için, bağırsaklardaki mikrobiyal mimarinin değiştirilmesi amacıyla genetik olarak değiştirilmiş probiyotik mikropların patentini almayı da umuyorlar. Ancak bu, düşündüklerinden çok daha zor olabilir. Mikrobiyota, etkileşim hâlinde olan çok sayıda tür barındırır, bu da genel ekolojik dengeyi bozmadan mikroorganizma türlerinin kontrolünü, belli türlerin eklenip bazılarının çıkarılmasını oldukça güçleştirir. Uzak bir gelecekte, nanoteknolojilerin ve genetik mühendisliğiyle oluşturulan probiyotiklerin kullanıldığı pahalı tedavilerle kendi mikrobiyotamızı manipüle ederek karmaşık bir ekosistemdeki belirli mikropları hedef almamız mümkün olabilir ancak öngörülebilir gelecekte bu pek pratik bir yöntem olmayabilir.

Bunun yerine, günümüzde herkesin çok para harcamadan kullanabileceği yöntemler mevcut. *Science* dergisinde yayınlanan bir makalede, Oxford Üniversitesi'nden Jonas Schluter ve Kevin Foster, hepimizin "ekosistem mühendisleri" gibi davranarak, mikrobiyal toplulukların genel, sistem çapındaki özelliklerini kendi yararımız için manipüle edebileceğimizi öne sürmekteler. Bu yaklaşıma göre, sistemin temel yapılanma planını anlamanız ve sağlığınız için yararlı olduğu iddia edilen indirgeyici, basit çözümlere karşı daima şüpheyle bakmanız önerilir.

Peki, bunu nasıl yapabiliriz?

Kendi bağırsak mikrobiyomunuzun doğal ve organik yetiştiriciliğini yapın. Mikrobiyomunuzu bir çiftlik, mikrobiyotanızı da çiftlikte yetiştirdiğiniz hayvanlar olarak düşünün. Daha sonra çeşitliliklerini, dayanıklılıklarını ve sağlıklarını en iyi hâle getirmek, beyninizi olumlu etkileyen yararlı sinyal moleküllerinin üretimini düzgün şekilde sürdürmek için mikropları ne ile besleyeceğinize karar verin. Bunları zararlı olduklarını bildiğiniz kimyasallar ve sağlıksız katkı maddeleri ile zengin-

leştirilmiş yiyeceklerle mi beslerdiniz? Yediklerinizin kontrolünü elinize almak için yapılacak ilk iş budur. Bir dahaki sefere markete gittiğinizde, öğlen fast food yemek istediğinizde veya bol şerbetli bir tatlı ısmarlamak istediğinizde farkındalığınızı artıracaktır.

Hayvansal yağ içeren yiyecekleri azaltın. Kuzey Amerika beslenme alışkanlıklarında yer alan tüm hayvansal yağlar, ister işlenmiş gıdalarda gizlenmiş, ister görünür olsunlar sağlığınız için kötüdür. Bel ölçünüzün artmasında önemli rol oynar, üstelik yeni elde edilen veriler yağ içeriği özellikle yüksek olan işlenmiş et ürünlerinin meme, kalın bağırsak ve prostat kanserleri gibi bazı kanser türlerinin oluşma riskini artırdığını göstermiştir. Yüksek miktarda hayvansal yağ alınması beyin sağlığınız için de zararlıdır. Bağırsaklardaki mikropların bağışıklık sistemi aracılığıyla beyne gönderdiği sinyaller üzerine yiyeceklerle aldığımız yağların yaptığı değişikliklerin sinir sistemimizi işlevsel ve yapısal olarak değişime uğratabildiğini gösteren kanıtlar giderek artmakta. Beyin-bağırsak eksenimiz her gün yağ ve mısır şurubu sağanağına maruz kalmayla baş edecek şekilde evrim geçirmediği ve yüksek yağlı beslenmek, yemek ile ilgili davranışlarımızı bozup, kısır bir döngü içine sokarak beyin sağlığımıza zarar verdiği için, bu sağlıksız sonuçlara karşı dikkatli olmanız gerekir.

Bağırsaklarınızdaki mikropların çeşitliliğini en üst düzeye çıkarın. Bağırsaklarınızdaki mikropların çeşitliliğini en üst düzeye çıkarmak, bu mikropların dayanıklılığını ve esnekliğini artırmak ve kronik beyin hastalıklarına yakalanma riskini azaltmak istiyorsanız beslenme uzmanlarının, kardiyologların ve halk sağlığı görevlilerinin eski önerilerine kulak verin: Çoğunu balık ve kümes hayvanlarının oluşturduğu makul miktarlarda yağsız et tüketimine ek olarak, farklı bitkisel lifler hâlinde prebiyotikleri içeren gıdalardan yiyin. Bu iki grup, günümüzde

bağırsaklardaki mikropların çeşitliliğini artırdığını bildiğimiz bir yiyecek kombinasyonudur.

Amazon yağmur ormanlarında yaşayan yerel halk, beslenme ve tıbbi kullanım amaçlı yüzlerce bitkiyi tanır ve çok çeşitli yabani hayvan ürünü yer. Yüzbinlerce yıl boyunca, bağırsaklarımızdaki duyusal mekanizmalar beslenme ve tıbbi amaçlı sayısız bitkinin sinyallerini tanıyacak ve kodlayacak şekilde evrildi. Bağırsaklarda wasabiden acı biberlere, naneden tatlı ve acı tatlara kadar çok çeşitli otlara ve fitokimyasallara yanıt veren şaşırtıcı çoklukta alıcı bulunur. Bu otlardan ve yiyeceklerden gelen sinyallerin beyne ve enterik sinir sistemine iletildiğini, bu sinyallerin hem sindirimimiz, hem de kendimizi nasıl hissettiğimiz üzerine önemli etkisinin olduğunu biliyoruz. Sağlık açısından bir yararları olmasaydı doğa milyonlarca yıllık evrim süresince bu mekanizmaları oluşturmazdı.

Bağırsaklarınızı dinlemeyi öğrenin, yani bağırsaklarınızın doğal olarak yetişen sebze, meyve ve diğer bitkisel gıdalarla birlikte daha az miktarlarda hayvansal proteini sindirebilecek karmaşık bir sistem olarak evrim geçirdiğini ama bütün o yağlarla, şekerle ve gıda endüstrisinin işlenmiş yiyeceklere eklediği katkı maddeleriyle baş etmekte zorlandığını bilin. Belli yiyeceklere (örneğin deniz ürünlerine veya fıstığa) karşı gıda alerjiniz veya Çölyak hastalığı gibi ciddi sonuçlara yol açabilecek bir hastalığınız yoksa özellikle bitkisel gıdaları kısıtlayan doğal yiyecek çeşitlerini aşırı sınırlayıcı diyetlerden kaçının. Kendinize "genel kurallar" çerçevesinde, yüksek çeşitlilik içeren ve esas olarak bitkisel kaynaklı besinlerden oluşan kişisel bir beslenme alışkanlığı oluşturun.

Topluca üretilen, işlenmiş yiyeceklerden kaçının ve organik gıdaları olabildiğince daha çok tüketmeye çalışın. Michael Pollan'ın son kitabı *Food Rules*'ta [*Yiyecek Kuralları*] verdiği tavsiyelere uyun. Marketten sadece görünümü gerçek yiyeceğe benzeyen şeyleri alın. Yiyeceğe benzemiyorsa büyük olasılıkla beyniniz için zararlı olabilecek yapay tatlan-

dırıcılar, emülgatörler, fruktoz şurubu ve vital buğday gluteni gibi katkı maddeleri içeriyor demektir. Aynı nedenlerden ötürü, süpermarketten aldığınız yiyeceklerde saklı olan tehlikelere dikkat edin. Alacağınız gıda maddesinin üzerlerindeki etiketi okuyarak içeriğini ve katkı maddelerini araştırın. Kaynağının neresi olduğunu öğrenmeye çalışın. Bunu düzenli bir şekilde yaparsanız yediğiniz balığın veya kümes hayvanının bu hayvanların yetiştirilmesi ve beslenmesi konusunda kurallara sahip olmayan bir ülkeden geldiğini ya da güya az yağlı olarak sunulan patates cipsinde ne denli çok kalori bulunduğunu görünce şaşırabilirsiniz.

Modern gıda üreticileri daha fazla üretmek ve kârlılığı artırmak için, mikrobiyal dünyanın karmaşıklığını ve doğal yaşamın çeşitliliğinin önemini görmezden gelmektedir. Sığır etinin, kümes hayvanlarının, balığın ve diğer deniz ürünlerinin endüstriyel olarak yetiştirilmesi, ekolojik prensipleri yok sayar, sadece antibiyotik ve diğer kimyasal maddelerin kullanımı ile sürdürülebilen harap edilmiş ekolojik manzara parçacıkları yaratır. Dahası, hayvancılığın yapıldığı yerlerde ve balık çiftliklerinde ortaya çıkan atıklar ile bunları çevredeki ekosistemlere taşıyan antibiyotiğe dirençli mikroorganizmalar, etraftaki yaşam alanlarına da zarar verir. Sonuçta, ister su ister toprak veya hava olsun, bu bozulmuş ekosistemlerden gelen ürünler size ulaşacak bir yol bularak sağlığınız için risk oluşturmayı sürdürürler.

Toprakta, bitkilerde ve çiftlik hayvanlarının mide-bağırsak kanalında bulunan mikropların çeşitliliğinin azaltılması, nihayetinde kendi bağırsak mikrobiyomumuza ve sinir sistemimize zarar verebilir. GMO'lu gıdaları yetiştirmek için kullanılan böcek öldürücüler insan vücuduna doğrudan zarar vermeseler bile bağırsaklarımızdaki mikropların sağlığını ve bunların beyinle olan etkileşimlerini muhtemelen etkilediklerini aklınızdan çıkarmayın. Aynı şey, toplu olarak üretilen et ve deniz ürünlerinin çoğunda bulunan düşük doz antibiyotik kalıntıları için de geçerlidir.

Mayalı yiyecekler ve probiyotik tüketin. Özellikle stresli zamanlarda, antibiyotik kullanırken ve yaşlılıkta, bağırsaklardaki mikrobik çeşitliliği sürdürmek için düzenli şekilde mayalı yiyecek ürünlerinden ve her türlü probiyotiklerden yemek gayet mantıklıdır. Mayalı gıdaların tümü, sağlık için olumlu etkileri sahip canlı mikroorganizmalar olan probiyotikleri içerir. Piyasada mayalı süt ürünleri, içecekler ve haplar içinde satılan bazı probiyotiklerin yararları bilimsel olarak araştırılmıştır. Ne yazık ki bunların haricinde, her şekil ve formda satılan, üreticilerin sağlık üzerine yararları olduğuna dair muğlâk iddialarda bulunduğu yüzlerce ticari probiyotik vardır. Bunların çoğunda yeterince canlı organizmanın ince ve kalın bağırsaklara ulaşarak iddia edildiği gibi yararlı etkiler gösterip göstermediğini bilmiyoruz. Ancak insanlar binlerce yıldır doğal yollardan mayalanmış, pastorize edilmemiş yiyecekleri yemekteler ve bunların bir kısmını günlük beslenmenize eklemeniz sizin için yararlı olabilir. Bu ürünler arasında kimçi, lahana turşusu, kombu çayı (mayalı bir çay) ve miso (geleneksel bir mayalı Japon yemeği) sayılabilir. Kefir, çeşitli yoğurt türleri ve yüzlerce çeşit peynir gibi pek çok mayalanmış süt ürünü de probiyotik içerir. Benim önerim emülgatör, yapay renklendirici ve tatlandırıcı içermeyen düşük yağlı ve düşük şekerli ürünlerin tüketilmesidir.

Probiyotikle zenginleştirilmiş yoğurt gibi mayalı süt ürünleri tükettiğinizde bağırsaklarınızdaki mikropları önemli bir prebiyotik kaynağı ile beslemiş olursunuz (önceki bölümde bahsettiğimiz süt oligosakkaritleri gibi). Mayalı sebzeler yediğinizde de bağırsak mikroplarınızı kompleks bitki karbonhidratlarından gelen lifler gibi başka türlü prebiyotiklerle beslersiniz. Yetişkinlikte yediğiniz probiyotik bakteriler, bağırsak mikrobiyotanızda kalıcı olmazlar ancak probiyotiklerin düzenli tüketimi olumsuz dönemler sırasında bağırsak mikroplarının çeşitliliğini sürdürmede yardımcı olabilir ve bağırsaklarınızdaki mikropların ürettiği metabolitlerde oluşan değişiklikleri normale döndürebilir.

Doğum öncesi beslenme ve stresi önemseyin. Üreme çağında bir kadınsanız gebelikten doğuma kadar ve emzirme dönemi ile bebeğinizin bağırsak mikroplarının tam olarak oluştuğu dünyadaki ilk 3 yılı boyunca, yediklerinizin çocuğunuzu da etkileyeceğini unutmayın. Annenin bağırsak mikrobiyomu fetusta beyin gelişmesini etkileyebilen metabolitleri üretir, ayrıca bağırsak-mikrobiyom-beyin ekseninde beslenmeye bağlı oluşan inflamasyon anne karnındaki bebeğin gelişmekte olan beynine zarar verebilir. Aslında, gebelikte şiddetli bir inflamasyon otizm ve şizofreni gibi beyin hastalıkları açısından önemli bir risk oluşturur; annenin yağlı beslenmesine bağlı gelişen düşük dereceli inflamasyon da fetusun beyin gelişimini hemen göze çarpmayacak şekilde etkileyebilir. Diğer taraftan gebelikteki stresin veya bebek doğduktan sonra büyürken annenin yaşadığı stresin, beyin gelişimi ve bağırsak mikrobiyotasını olumsuz etkilediği, bunun da çocukta sıklıkla davranış sorunlarına yol açtığı net bir şekilde ortaya konmuştur.

Küçük öğünler yiyin. Bu, aldığınız kalori miktarını vücudunuzun metabolik gereksinimleri doğrultusunda sınırlar, aynı zamanda yağ tüketiminizi de azaltır. Paketlenmiş yiyecekleri yerken, etikette yer alan önerilen porsiyon miktarına dikkat edin. Aldığınız patates cipsinin paketinde yazan kalori miktarı makul görünebilir, ancak bu kalori az miktarda patates yediğinizde alacağınız kaloridir. Bütün paketi yemek, size o gün gerekli olan kalori ve yağdan fazlasını verebilir.

Bağırsak mikroplarınızı aç bırakın. Belli aralıklarla aç kalmak pek çok kültürde, dinde ve şifa verici geleneklerde binlerce yıldır yer alan önemli bir uygulama olup, uzun süren açlık beyin işlevlerine ve kişinin kendini iyi hissetmesine olumlu etki yapabilir. Aç kalmanın popüler bir açıklaması, zararlı ve toksik maddeleri uzaklaştırmak suretiyle bağırsakları temizlemesidir. Tarih boyunca insanlar bu açıklamaya inanmış olsalar

da böyle bir hipotezi destekleyen çok az sayıda bilimsel kanıt mevcuttur. Ancak, beyin-bağırsak-mikrobiyota etkileşimleri hakkında artık bildiklerimize göre aç kalmanın bağırsaklarınızdaki mikrobiyomun yapısı ve işlevi, hatta beynimiz üzerinde derin etkileri olabilir.

Mideniz boşken yemek borusundan başlayıp kalın bağırsakların sonuna kadar yavaş ama güçlü bir şekilde ilerleyen yüksek amplitüdlü kasılmaları başlatır. Ayrıca, pankreas ve safra kesesi de aynı anda sindirim sıvıları salgılar. İlerletici motor kompleksi adı verilen bu refleksin etkisi, mahallenizdeki sokağın haftalık süpürülmesine benzer. Bu süpürme işinin bağırsak mikroplarımıza ne gibi faydası olduğunu ya da bu mikropların ürettiği metabolitleri değiştirip değiştirmediğini henüz bilmiyoruz. Normalde çok az sayıda mikrobun yaşadığı ince bağırsaklardan mikropları uzaklaştırarak, mikropların büyük kısmının yaşadığı yer olan kalın bağırsağa doğru süpürdüğüne ilişkin kanıtlar vardır. İlerletici motor kompleksi etkin olmayan insanlarda, mikroplar ince bağırsağın içinde çok fazla çoğalarak "ince bağırsakta aşırı bakteri üremesi" denen rahatsızlığı ortaya çıkarır. Bu durum, karında rahatsızlık hissine, şişkinliğe ve tuvalete gitme alışkanlıklarının değişmesine neden olur. Aç kalmanın kalın bağırsaklarda yaşayan mikropları da azaltıp azaltmadığını ve bağırsakların iç tabakasının hemen yakınında yaşayan mikropların da etkilenip etkilenmediğini bilmiyoruz.

Açlık, bağırsaklardaki bağırsak-beyin iletişimi için şart olan duyusal mekanizmaları da sıfırlayabilir. Bunlar arasında, tokluğu algılayan ama iştah kontrol mekanizmalarımız da yer alır. Bağırsaklarda bir gün veya daha uzun bir süreyle yağ bulunmaması, vagus sinir uçlarının kolesistokinin ve leptin gibi iştah azaltan hormonlara karşı duyarlılıklarını yeniden kazanmalarını sağlayabilir, ayrıca hipotalamustaki duyarlılık ayarlarını normal seviyelere geri getirebilir.

Stresli, öfkeli veya üzgün olduğunuzda yemek yemeyin. Bağırsaklarınızdaki mikropları en ideal şekilde yetiştirmede beslen-

me, işin sadece yarısıdır. Duyguların bağırsaklarımız ve mikrobik çevre üzerinde bağırsak tepkileri şeklinde önemli etkiler yapabildiğini görmüştük. Olumsuz bir duygusal durum, bağırsak-mikrobiyota-beyin ekseninin dengesini bozabilir. Bağırsaklarınızı daha geçirgen hâle getirir; bağırsağa dayalı bağışıklık sistemini harekete geçirir ve bağırsak duvarında bulunan endokrin hücrelerini stres hormonu olan norepinefrin ve serotonin gibi sinyal moleküllerini sağılamaları için tetikler. Aynı zamanda bağırsaklarınızdaki önemli mikropların, özellikle laktobasillerin ve bifidobakterilerin sayısını azaltabilir. Tüm bunlar, bağırsaklarımızdaki mikropların davranışlarını önemli ölçüde etkileyebilir. Bu davranış değişiklikleri mikrobiyal toplulukların yapısını, mikropların besin maddelerini yıkma şeklini ve hangi metabolitleri beyne geri gönderdiklerini etkileyebilir.

Tüm bu nedenlerden ötürü, doğal ve organik ürünler satan bir marketten yiyecek alırken ne kadar özenli olsanız ve en son çıkan moda diyetin yararlarına ne kadar çok inansanız da stres, öfke, üzüntü veya kaygı duyguları akşam yemeğinde her zaman masanıza gelecektir. Bu duygular sadece yemeğinizi mahvetmekle kalmazlar; kendinizi kötü hissederken yemek yemeniz bağırsaklarınız ve beyniniz için de kötü olabilir. Bilmediği bir lokantada tuvalete yeterince yakın olmadığı için endişelenen Frank'ı düşünün ya da strese girdiğinde sürekli kusan Bill'i. Vücudunuzdaki stres veya diğer olumsuz duygulara dikkat etmezseniz, bu duygular sizi sağlıksız da olsa rahatlatıcı yiyecek aramaya yöneltebilir.

Bu yüzden, yemeğe oturmadan önce bedeninizi ve zihninizi dinleyerek o anki duygularınızı anlamaya çalışın. Stresli, endişeli veya öfkeliyseniz bağırsaklarınızdaki hengâmeye bir de yemek eklemekten kaçınmaya çalışın.

Ayrıca, her zaman endişeli biriyseniz, kaygı bozukluğu veya depresyondan muzdaripseniz, iş bu mikropların yediklerinizden arta kalan

kısımlarını sindirmeye geldiğinde bu olumsuz zihinsel durumların bağırsak mikropları üzerindeki etkileri daha da belirginleşir ve siz farkına varsanız bile durumu düzeltmek güç olabilir. Bu durumda, bir hekimden veya psikiyatristten yardım istemek en akıllıca hareket olacaktır.

Birlikte yemek yemenin keyfine varın. Olumsuz duygular bağırsak-mikrop-beyin ekseniniz için nasıl kötü ise, mutluluk, hoşnutluk ve birliktelik hissi de o kadar iyidir. Mutluyken yemek yediğinizde beyniniz bağırsaklarınıza mikroplarınızı memnun edecek özel sinyaller gönderir. Bu sinyalleri yemeklerinize lezzet katan özel malzemeler gibi düşünebilirsiniz. Hâllerinden memnun kalan mikropların buna karşılık olarak beyniniz için yararlı olan farklı türden metabolitler ürettiğini düşünüyorum. Akdeniz tarzı beslenme ile ilgili bazı bilimsel makalelerin yazarlarının da dikkat çektiği gibi, Akdeniz beslenme şekliyle elde edeceğiniz sağlığa yararlı etkilerin bazılarının yakın sosyal etkileşimlerden ve bu tür beslenmenin uygulandığı ülkelerdeki yaşam tarzından kaynaklanma olasılığı yüksektir. Sonuçta ortaya çıkan bağlılık duyguları ile kendini iyi hissetme hâli, bağırsaklarınızı ve burada yaşayan mikropların yediklerinize verdiği tepkiyi etkilemektedir.

Bedeninizi dinleyip o an nasıl hissettiğinizin farkına vardıktan sonra, olumlu duygusal duruma geçmeye çalışın ve bu dönüşümün genel iyilik hâlinizde nasıl farklılık yarattığını deneyimleyin. Çeşitli tekniklerin bu konuda başarılı sonuç verdiği görülmüştür, örneğin bilişsel davranış tedavisi, hipnoz ve kendi kendine rahatlama teknikleri veya farkındalık temelli stres azaltma gibi. Bunun yararını her yemek yediğinizde görebilirsiniz veya zaman içinde olumlu sonuçların farkına varabilirsiniz.

İçinizden Gelen Hislerin / Bağırsak Hislerinin Uzmanı Olun

Farkındalık temelli stres azaltma aynı zamanda içinizden gelen duygularla temasa geçmenize ve düşüncelerle anıların bu duygular üzerindeki olumsuz yargılarını azaltmanıza yardımcı olabilir. Bu tarz farkındalık, bağırsak-beyin ekseninde oluşan rahatsızlıkların giderilmesine de yardım eder.

Farkındalık meditasyonu "şu an yaşanan deneyimleri yargılamadan, oldukları gibi fark etmek" olarak tanımlanır. Farkındalığınızı daha da geliştirmek için birbiriyle ilintili üç beceride ustalaşmanız gerekecektir: Odaklanmayı ve dikkatinizi yaşadığınız âna vermeyi öğrenin, duygularınızı düzenleme yeteneğinizi artırın ve kendizin daha çok farkına varın. Normal şartlar altında, beyninize ulaşan bedensel sinyallerin çoğu bilinçli olarak algılanmaz. Farkındalık meditasyonunda temel nokta, bu bedensel duyuların daha fazla farkına varılmasıdır. Karından yapılan derin solunum ve sindirim sisteminizin durumu ile bağlantılı olan duyular da bunlara dâhildir. Bu iyi ve kötü bağırsak tepkileri ile bağlantılı iç hislerinizi daha çok fark ederek kendi duygularınızı daha iyi kontrol edebilirsiniz. Aralarında meslektaşım Kirsten Tillisch'in çalışmalarının da bulunduğu beyin görüntüleme araştırmalarının sonuçlarına göre, meditasyon çevrenizde ve içinizde olup bitenlere dikkat etmenize ve değer yargıları oluşturmanıza yardımcı olan önemli beyin bölgelerini etkiler. Meditasyon aynı zamanda, beden farkındalığı, hafıza, duyguların kontrolü ile ilgili beyin bölgelerinde ve beynin sağ ile sol yarıküreleri arasındaki anatomik bağlantılar üzerinde yapısal değişikliklere yol açar.

Beyninizi (Ve Bağırsak Mikrobiyotanızı) Formda Tutun

Şüphesiz, düzenli egzersiz yapmanın sağlık için yararlı olduğu, ideal sağlığa kavuşmak için yapılan önerilerin tümünde düzenli fiziksel egzersizin de bulunması gerektiği konusunda herkes hemfikirdir. Aerobik egzersizin beyin yapısı ve işlevi üzerinde net şekilde ortaya konmuş yararlı etkileri vardır. Bunlar arasında beyin kabuğunun yaşa bağlı olarak daha az incelmesi, bilişsel fonksiyonların artışı ve strese karşı tepkilerin azalması sayılabilir. Bence, beyin, bağırsak ve bağırsaklarda yaşayan mikroplar arasındaki yakın etkileşimler göz önüne alındığında, düzenli yapılan egzersizin beyinle ilgili bu yararları, bağırsak mikrobiyomunun sağlığına da olumlu yansır.

BAĞIRSAK MİKROPLARINIZI NASIL VE NEYLE BESLEMELİSİNİZ?

- Doğal olarak mayalanmış gıdaları ve probiyotikleri düzenli olarak tüketerek bağırsaklardaki mikrop çeşitliliğini en yüksek düzeye çıkarmayı hedefleyin.
- Beslenme ile ilgili daha iyi seçimler yaparak bağırsaklarınızdaki inflamasyon olasılığını azaltın.
  - Daha az hayvansal yağ tüketin.
  - Mümkün olduğunca topluca üretilen, işlenmiş yiyeceklerden kaçının ve organik gıdaları tercih edin.
- Öğünlerinizi daha küçük porsiyonlar hâlinde yiyin.
- Doğum öncesi (prenatal) beslenmeyi önemseyin.
- Stresi azaltarak farkındalığı uygulayın.

- Stres altındayken, öfkeliyken veya üzgün olduğunuzda yemek yememeye çalışın.
- Yemek yemenin gizli zevklerinin ve sosyal yönlerinin keyfini çıkarın.
- İçinizden gelen hislere kulak verme konusunda uzmanlaşın.

Biz insanlar uzay araştırmalarında veya okyanusların enginliği karşısında öncülük yapan kaşiflere büyük bir hayranlık duysak da yakın geçmişe kadar, kendi bedenlerimiz içindeki karmaşık evreni tamamıyla görmezden geldik. Bu sistemin sağlığımıza ve esenliğimize olan etkileri hakkında daha öğrenecek çok şeyimiz var, ancak yeni bilimsel gelişmeler bedenimiz ve zihnimiz üzerinde çok önemli bir etkiye sahip olmaya başladı bile.

Beyin-bağırsak-mikrobiyom ekseni beyin sağlığımızı yediklerimizle, yiyeceklerimizi nasıl yetiştirip işlediğimizle, hangi ilaçları aldığımızla, bu dünyaya nasıl geldiğimizle ve yaşamımız boyunca çevremizdeki mikroplarla nasıl bir etkileşimde bulunduğumuzla ilişkilendirir. Biz insanların minicik bir bölümünü oluşturduğumuz bu evrensel bağlantının muhteşem karmaşıklığını tam olarak anlamaya başladığımıza göre, dünyaya, kendimize ve sağlığımıza çok farklı bir gözle bakacağımıza inanıyorum.

Bu yeni fark ettiğimiz konular, hastalıkları tedavi etmeye odaklanmaktansa ideal sağlığa ulaşmaya çalışacağımız bir değişime yol açacaktır. Bizi kanser tedavisinde savaşçı bir şekilde ortalığı yakıp yıkan tedavilere, obeziteyi sindirim sistemini sakatlayan ameliyatlarla tedavi etmeye ve uzun süren pahalı destekleyici önlemlerin neden olduğu bilişsel gerilemeden kaynaklanan yan etkilere milyarlarca dolar harcamaktan kurtaracaktır. Bu yeni anlayış bizi giderek artan sayıda ilaçların pasif alıcıları olmaktan çıkarıp ideal sağlığa kavuşma hedefiyle bağırsak-mikrobiyota-beyin arasındaki etkileşimleri verimli hâle getirmek için gerekli olan bilgi, güç ve motivasyona sahip çevre mühendislerine dönüştürerek, beyin-bağırsak eksenimizin en iyi şekilde çalışmasının sorumluluğunu üstlenmemizi sağlayacaktır.

TEŞEKKÜRLER

Bu kitabı yazarken pek çok kişinin katkısından yararlandım. On yıldan fazla bir süredir bana hayat hikâyeleriyle zihin-beyin-bağırsak etkileşimlerinin sağlık ve hastalık açısından önemini öğreten hastalarıma minnettarım. Kariyerim boyunca bağırsaklar, bağırsak mikrobiyotası ve beyin arasındaki etkileşimler üzerine yaptığım araştırmalarda vazgeçilmez olan müthiş meslektaşlarıma ve araştırma ekibime; beni bu kitabı yazmaya teşvik eden ve verdikleri cesaretle kitabı tamamlamama yardım eden Paul Bell, Sue Smalley ve Barb Natterson'a; inanılmaz cömertlikleri ile yaratıcı yazma sürecine başlayabilmem için bana harikulade fiziksel alanlar sağlayan Rob Lemelson ve Marco Cavalieri'ye; değerli tavsiyeleri ve desteği ile çok zorlu bir bilim yazısını kolay okunabilir ve eğlenceli bir metin hâline getirmeme yardımcı olan Dan Ferber'a; ilham verici fikirleri için Sandra Blakesley, Billi Gordon ve Royce Flippin'e; bağırsak-mikrobiyom sinyalleşme hikâyesinin tarihi yönleriyle ilgili yardımları için Mark Lyte'e; Akdeniz diyeti konusundaki pratik önerilerinden dolayı Marco Cavalieri ve Nancee Chaffee'ye; beni geniş bir kitleye hitap eden yayın dünyası ile tanıştıran menajerim Catherine Cowles'a ve daha başından itibaren kitap önerime inanan ve süreç boyunca paha biçilmez editoryal tavsiyelerde bulunan HarperWave'deki editörüm Julie Will'e; kitaptaki illustrasyonları yapan Jon Lee'ye ve nihayet, sadece yazma sürecinin zorlu aşamalarında devam etmemi teşvik etmekle kalmayıp, aynı zamanda son bir yıl içinde "namevcut" bir kocaya katlanarak inanılmaz destekleyici olan eşim Minou'ya şükranlarımı sunarım.

KAYNAKÇA

Aagaard, Kjersti, Jun Ma, Kathleen M. Antony, Radhika Ganu, Joseph Petrosino ve James Versalovic. "The Placenta Harbors a Unique Microbiome." *Science Translational Medicine* 6 (2014): s. 237-65.

Abell, Thomas L., Kathleen A. Adams, Richard. G. Boles, Athos Bousvaros, S. K. F. Chong, David R. Fleisher, William L. Hasler, ve ark. "Cyclic Vomiting Syndrome in Adults." *Neurogastroenterology and Motility* 20 (2008): s. 269–84.

Aksenov, Pavel. "Stanislav Petrovic: The Man Who May Have Saved the World." BBC News, 26 Eylül 2013. http://www.bbc.com/news/world-europe-24280831.

Albenberg, Lindsey G. ve Gary D. Wu. "Diet and the Intestinal Microbiome: Associations, Functions ve Implications for Health and Disease." *Gastroenterology* 146 (2014): s. 1564–72.

Alcock, Joe, Carlo C. Maley ve C. Athena Aktipis. "Is Eating Behavior Manipulated by the Gastrointestinal Microbiota? Evolutionary Pressures and Potential Mechanisms." *Bioessays* 36 (2014): s. 940–49.

Allman, John M., Karli K. Watson, Nicole A. Tetreault ve Atiya Y. Hakeem. "Intuition and Autism: A Possible Role for Von Economo Neurons." *Trends in Cognitive Neurosciences* 9 (2005): s. 367–73.

Almy, Thomas P. ve Maurice Tulin. "Alterations in Colonic Function in Man Under Stress. I. Experimental Production of Changes Simulating the Irritable Colon." *Gastroenterology* 8 (1947): s. 616–26.

Aziz, Imran, Marios Hadjivassiliou ve David S. Sanders. "The Spectrum of Noncoeliac Gluten Sensitivity." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 12 (2015): s. 516–26.

Baeckhed, Fredrik, Josefine Roswall, Yangqing Peng, Qiang Feng, Huijue Jia, Petia Kovatcheva-Datchary, Yin Li, ve ark. "Dynamics and Stabilization of the Human Gut Microbiome During the First Year of Life." *Cell Host and Microbe* 17 (2015): s. 690–703.

Bailey, Michael T., Gabriele R. Lubach ve Christopher L. Coe. "Prenatal Stress Alters Bacterial Colonization of the Gut in Infant Monkeys." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 38 (2004): s. 414–21.

Bailey, Michael T., Scot E. Dowd, Jeffrey D. Galley, Amy R. Hufnagle, Rebecca G. Allen ve Mark Lyte. "Exposure to a Social Stressor Alters the Structure of the Intestinal Microbiota: Implications for Stressor-Induced Immunomodulation." *Brain, Behavior and Immunity* 25 (2011): s. 397–407.

Bercik, Premysl, Emmanuel Denou, Josh Collins, Wendy Jackson, Jun Lu, Jennifer Jury, Yikang Deng ve ark. "The Intestinal Microbiota Affect Central Levels of Brain-Derived Neurotropic Factor and Behavior in Mice." *Gastroenterology* 141 (2011): s. 599–609, 609.e1–3.

Berdoy, Manuel, Joanne P. Webster ve David W. Macdonald. "Fatal Attraction in Rats Infected with Toxoplasma gondii." *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 267 (2000): s. 1591–94.

Bested, Alison C., Alan C. Logan ve Eva M. Selhub. "Intestinal Microbiota, Probiotics and Mental Health: From Metchnikoff to Modern Advances: Part II—Contemporary Contextual Research." *Gut Pathogens* 5 (2013): s. 3.

Binder, Elisabeth B. ve Charles B. Nemeroff. "The CRF System, Stress, Depression ve Anxiety: Insights from Human Genetic Studies." *Molecular Psychiatry* 15 (2010): s. 574–88.

Blaser, Martin. *Missing Microbes*. New York: Henry Holt, 2014.

Braak, Heiko, U. Rüb, W. P. Gai ve Kelly Del Tredici. "Idiopathic Parkinson's Disease: Possible Routes by Which Vulnerable Neuronal Types May Be Subject to Neuroinvasion by an Unknown Pathogen." *Journal of Neural Transmission* (Viyana) 110 (2003): s. 517–36.

Bravo, Javier A., Paul Forsythe, Marianne V. Chew, Emily Escaravage, Hélène M. Savignac, Timothy G. Dinan, John Bienenstock ve John F. Cryan. "Ingestion of Lactobacillus Strain Regulates Emotional Behavior and Central GABA Receptor Expression in a Mouse via the Vagus Nerve." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108 (2011): s. 16050–55.

Bronson, Stephanie L. ve Tracy L. Bale. "The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming." *Neuropsychopharmacology* 41 (2016): s. 207–18.

Buchsbaum, Monte S., Erin A. Hazlett, Joseph Wu ve William E. Bunney Jr. "Positron Emission Tomography with Deoxyglucose-F18 Imaging of Sleep." *Neuropsychopharmacology* 25, no. 5 Suppl (2001): s. S50–S56.

Caldji, Christian, Ian C. Hellstrom, Tie-Yuan Zhang, Josie Diorio ve Michael J. Meaney. "Environmental Regulation of the Neural Epigenome." *FEBS Letters* 585 (2011): s. 2049–58.

Cani, Patrice D. ve Amandine Everard. "Talking Microbes: When Gut Bacteria Interact with Diet and Host Organs." *Molecular Nutrition and Food Research* 60 (2016): s. 58–66.

Champagne, Frances ve Michael J. Meaney. "Like Mother, like Daughter: Evidence for Non-Genomic Transmission of Parental Behavior and Stress Responsivity." *Progress in Brain Research* 133 (2001): s. 287–302.

Chassaing, Benoit, Jesse D. Aitken verew T. Gewirtz ve Matam Vijay-Kumar. "Gut Microbiota Drives Metabolic Disease in Immunologically Altered Mice." *Advances in Immunology* 116 (2012): s. 93–112.

Chassaing, Benoit, Omry Koren, Julia K. Goodrich, Angela C. Poole, Shanthi Srinivasan, Ruth E. Ley ve Andrew T. Gewirtz. "Dietary Emulsifiers Impact the Mouse Gut Microbiota Promoting Colitis and Metabolic Syndrome." *Nature* 519 (2015): s. 92–96.

Chu, Hiutung ve Sarkis K. Mazmanian. "Innate Immune Recognition of the Microbiota Promotes Host-Microbial Symbiosis." *Nature Immunology* 14 (2013): s. 668–75.

Collins, Stephen M., Michael Surette ve Premysl Bercik. "The Interplay Between the Intestinal Microbiota and the Brain." *Nature Reviews Microbiology* 10 (2012): s. 735–42.

Costello, Elizabeth K., Keaton Stagaman, Les Dethlefsen, Brendan J. M. Bohannan ve David A. Relman. "The Application of Ecological Theory Toward an Understanding of the Human Microbiome." *Science* 336 (2012): s. 1255–62.

Coutinho, Santosh V., Paul M. Plotsky, Marc Sablad, John C. Miller, H. Zhou, Alfred I. Bayati, James A. McRoberts ve Emeran A. Mayer. "Neonatal Maternal Separation Alters Stress-Induced Responses to Viscerosomatic Nociceptive Stimuli in Rat." *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology* 282 (2002): s. G307–16.

Cox, Laura M., Shingo Yamanashi, Jiho Sohn, Alexander V. Alekseyenko, Jacqueline M. Young, Ilseung Cho, Sungheon Kim, Hullin Li, Zhan Gao, Douglas Mahana, Jorge G. Zarate Rodriguez, Arlin B. Rogers, Nicolas Robine, P'ng Loke ve Martin Blaser.

Cell 158 (2014): s. 705–721.

Coyte, Katherine Z., Jonas Schluterve Kevin R. Foster. "The Ecology of the Microbiome: Networks, Competition ve Stability." *Science* 350 (2015): s. 663–66.

Craig, A. D. *How Do You Feel? An Interoceptive Moment with Your Neurobiological Self.* Princeton, NJ: Princeton University Press, 2015.

—— "How Do You Feel—Now? The Anterior Insula and Human Awareness." *Nature Reviews Neuroscience* 10 (2009): s. 59–70.

—— "Interoception and Emotion: A Neuroanatomical Perspective." In *Handbook of Emotions*, 3. Baskı, Editörler Michael Lewis, Jeannette M. Haviland-Jones ve Lisa Feldman Barrett, s. 272–88. New York: Guilford Press, 2008.

Critchley, Hugo D., Stefan Wiens, Pia Rotshtein, Arne Öhman ve Raymond J. Dolan. "Neural Systems Supporting Interoceptive Awareness." *Nature Neuroscience* 7 (2004): s. 189–95.

Cryan, John F. ve Timothy G. Dinan. "Mind-Altering Microorganisms: The Impact of the Gut Microbiota on Brain and Behaviour." *Nature Reviews Neuroscience* 13 (2012): 701–12.

Damasio, Antonio. *Descartes' Error: Emotion, Reason and the Human Brain.* New York: Putnam, 1996.

—— *The Feeling of What Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness.* New York: Harcourt Brace, 1999.

Damasio, Antonio ve Gil B. Carvalho. "The Nature of Feelings: Evolutionary and Neurobiological Origins." *Nature Reviews Neuroscience* 14 (2013): s. 143–52.

David, Lawrence A., Corinne F. Maurice, Rachel N. Carmody, David B. Gootenberg, Julie E. Button, Benjamin E. Wolfe, Alisha V. Ling, ve ark. "Diet Rapidly and Reproducibly Alters the Human Gut Microbiome." *Nature* 505 (2014): s. 559–63.

De Lartigue, Guillaume, Claire Barbier de La Serre ve Helen E Raybould. "Vagal Afferent Neurons in High Gat Diet-Induced Obesity: Intestinal Microflora, Gut Inflammation and Cholecystokinin." *Physiology and Behavior* 105 (2011): s. 100–105.

De Palma, Giada, Patricia Blennerhassett, J. Lu, Y. Deng, A. J. Park, W. Green, E. Denou, ve ark. "Microbiota and Host Determinants of Behavioural Phenotype in Maternally Separated Mice." *Nature Communications* 6 (2015): s. 7735.

Diaz-Heijtz, Rochellys, Shugui Wang, Farhana Anuar, Yu Qian, Britta Björkholm, Annika Samuelsson, Martin L. Hibberd, Hans Forssberg ve Sven Petterssonc. "Normal Gut Microbiota Modulates Brain Development and Behavior." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108 (2011): s. 3047–52.

Dinan, Timothy G. ve John F. Cryan. "Melancholic Microbes: A Link Between Gut Microbiota and Depression?" *Neurogastroenterology and Motility* 25 (2013): s. 713–19.

Dinan, Timothy G., Catherine Stanton ve John F. Cryan. "Psychobiotics: A Novel Class of Psychotropic." *Biological Psychiatry* 74 (2013): s. 720–26.

Dorrestein, Pieter C., Sarkis K. Mazmanian ve Rob Knight. "Finding the Missing Links Among Metabolites, Microbes ve the Host." *Immunity* 40 (2014): s. 824–32.

Ernst, Edzard. "Colonic Irrigation and the Theory of Autointoxication: A Triumph of Ignorance over Science." *Journal of Clinical Gastroenterology* 24 (1997): s. 196–98.

Fasano, Alessio, Anna Sapone, Victor Zevallos ve Detlef Schuppan. "Nonceliac Gluten Sensitivity." *Gastroenterology* 148 (2015): s. 1195–1204.

Flint, Harry J., Karen P. Scott, Petra Louis ve Sylvia H. Duncan. "The Role of the Gut Microbiota in Nutrition and Health." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 9 (2012): s. 577–89.

Francis, Darlene D. ve Michael J. Meaney. "Maternal Care and the Development of the Stress Response." *Current Opinion in Neurobiology* 9 (1999): s. 128–34.

Furness, John B. "The Enteric Nervous System and Neurogastroenterology." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 9 (2012): s. 286–94.

Furness, John B., Brid P. Callaghan, Leni R. Rivera ve Hyun-Jung Cho. "The Enteric Nervous System and Gastrointestinal Innervation: Integrated Local and Central Control." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 817 (2014): s. 39–71.

Furness, John B., Leni R. Rivera, Hyun-Jung Cho, David M. Bravo ve Brid Callaghan. "The Gut as a Sensory Organ." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10 (2013): s. 729–40.

Gershon, Michael D. "5-Hydroxytryptamine (Serotonin) in the Gastrointestinal Tract." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 20 (2013): s. 14–21.

—— *The Second Brain.* New York: HarperCollins, 1998.

Groelund, Minna-Maija, Olli-Pekka Lehtonen, Erkki Eerola ve Pentti Kero. "Fecal Microflora in Healthy Infants Born by Different Methods of Delivery: Permanent Changes in Intestinal Flora afterCesarean Delivery." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 28 (1999): s. 19–25.

Grupe, Dan W. ve Jack B. Nitschke. "Uncertainty and Anticipation in Anxiety: An Integrated Neurobiological and Psychological Perspective." *Nature Reviews Neuroscience* 14 (2013): s. 488–501.

Gu, Yian, Adam M. Brickman, Yaakov Stern, Christina G. Habeck, Qolamreza R. Razlighi, Jose A. Luchsinger, Jennifer J. Manly, Nicole Schupf, Richard Mayeux ve Nikolaos Scarmeas. "Mediterranean Diet and Brain Structure in a Multiethnic Elderly Cohort." *Neurology* 85 (2015): s. 1744–51.

Hamilton, M. Kristina, Gaëlle Boudry, Danielle G. Lemayve Helen E. Raybould. "Changes in Intestinal Barrier Function and Gut Microbiota in High-Fat Diet-Fed Rats Are Dynamic and Region Dependent." *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology* 308 (2015): s. G840–51.

Henry J. Kaiser Family Foundation. "Health Care Costs: A Primer. How Much Does the US Spend on Health Care and How Has It Changed." 1 Mayıs 2012. http: //kff.org/report-section/health-care-costs-a-primer-2012-report/.

—— "Snapshots: Health Care Spending in the United States and Selected OECD Countries." 12 Nisan 2011. http://kff.org/health-costs/ issue-brief/snapshots-health-care-spending-in-the-united-states-selected-oecd-countries/.

Hildebrandt, Marie A., Christian Hoffman, Scott A. Sherrill-Mix, Sue A.Keilbaugh, Micah Hamady, Ying-Yu Chen, Rob Knight, Rexford S. Ahima, Frederic Bushman ve Gary D. Wul. "High-Fat Diet Determines the Composition of the Murine Gut Microbiome Independently of Obesity." *Gastroenterology* 137 (2009): s. 1716–24.e1–2.

House, Patrick K., Ajai Vyas ve Robert Sapolsky. "Predator Cat Odors Activate Sexual Arousal Pathways in Brains of Toxoplasma gondii Infected Rats." *PLoS One* 6 (2011): s. e23277.

Hsiao, Elaine Y. "Gastrointestinal Issues in Autism Spectrum Disorder." *Harvard Review of Psychiatry* 22 (2014): s. 104–11.

Human Microbiome Consortium. "A Framework for Human Microbiome Research." *Nature* 486 (2012): s. 215–21.

Iwatsuki, Ken, R. Ichikawa, A. Uematsu, A. Kitamura, H. Uneyama ve K. Torii. "Detecting Sweet and Umami Tastes in the Gastrointestinal Tract." *Acta Physiologica* (Oxford) 204 (2012): s. 169–77.

Jaenig, Wilfrid. *The Integrative Action of the Autonomic Nervous System: Neurobiology of Homeostasis*. Cambridge: Cambridge University Press, 2006.

Jasarevic, Eldin, Ali B. Rodgers ve Tracy L. Bale. "Alterations in the Vaginal Microbiome by Maternal Stress Are Associated with Metabolic Reprogramming of the Offspring Gut and Brain." *Endocrinology* 156 (2015): s. 3265–76.

—— "A Novel Role for Maternal Stress and Microbial Transmission in Early Life Programming and Neurodevelopment." *Neurobiology of Stress* 1 (2015): s. 81–88.

Johnson, Pieter T. J., Jacobus C. de Roode ve Andy Fenton. "Why Infectious Disease Research Needs Community Ecology." *Science* 349 (2015): s. 1259504.

Jouanna, Jacques. *Hippocrates*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.

Karamanos, B., A. Thanopoulou, F. Angelico, S. Assaad-Khalil, A. Barbato, M. Del Ben, V. Dimitrijevic-Sreckovic, ve ark. "Nutritional Habits in the Mediterranean Basin: The Macronutrient Composition of Diet and Its Relation with the Traditional Mediterranean Diet: Multi-Centre Study of the Mediterranean Group for the Study of Diabetes (MGSD)." *European Journal of Clinical Nutrition* 56 (2002): s. 983–91.

Kastorini, Christina-Maria, Haralampos J. Milionis, Katherine Esposito, Dario Giugliano, John A. Goudevenos ve Demosthenes B. Panagiota- kos. "The Effect of Mediterranean Diet on Metabolic Syndrome and Its Components: A Meta-Analysis of 50 Studies and 534,906 Individuals." *Journal of the American College of Cardiology* 57 (2011): s. 1299–1313.

Koenig, Jeremy E., Aymé Spor, Nicholas Scalfone, Ashwana D. Fricker, Jesse Stombaugh, Rob Knight, Largus T. Angenent ve Ruth E. Ley. "Succession of Microbial Consortia in the Developing Infant Gut Microbiome." *Proceedings of the National Academy of Sciences USA* 108 Ek 1 (2011): s. 4578–85.

Krol, Kathleen M., Purva Rajhans, Manuela Missana ve Tobias Grossmann. "Duration of Exclusive Breastfeeding Is Associated with Differences in Infants' Brain Responses

to Emotional Body Expressions." *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 8 (2015): s. 459.

Le Doux, Joseph. *The Emotional Brain: The Mysterious Underpinnings of Emotional Life.* New York: Simon & Schuster, 1996.

Ley, Ruth E., Catherine A. Lozupone, Micah Hamady, Rob Knight ve Jeffrey I. Gordon. "Worlds Within Worlds: Evolution of the Vertebrate Gut Microbiota." *Nature Reviews Microbiology* 6 (2008): s. 776–88.

Lizot, Jacques. *Tales of the Yanomami: Daily Life in the Venezuelan Forest.* Cambridge: Cambridge University Press, 1991.

Lopez-Legarrea, Patricia, Nicholas Robert Fuller, Maria Angeles Zulet, Jose Alfredo Martinez ve Ian Douglas Caterson. "The Influence of Mediterranean, Carbohydrate and High Protein Diets on Gut Microbiota Composition in the Treatment of Obesity and Associated Inflammatory State." *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition* 23 (2014): s. 360–68.

Lyte, Mark. "The Effect of Stress on Microbial Growth." *Anima: Health Research Reviews* 15 (2014): s. 172–74.

Mawe, Gary M. ve Jill M. Hoffman. "Serotonin Signaling in the Gut: Functions, Dysfunctions ve Therapeutic Targets." *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology* 10 (2013): s. 473–86.

Mayer, Emeran A. "Gut Feelings: The Emerging Biology of Gut-Brain Communication." *Nature Reviews Neuroscience* 12 (2011): s. 453–66.

—— "The Neurobiology of Stress and Gastrointestinal Disease." *Gut* 47 (2000): s. 861–69.

Mayer, Emeran A. ve Pierre Baldi. "Can Regulatory Peptides Be Regarded as Words of a Biological Language" *American Journal of Physiology* 261 (1991): s. G171–84.

Mayer, Emeran A., Rob Knight, Sarkis K. Mazmanian, John F. Cryan ve Kirsten Tillisch. "Gut Microbes and the Brain: Paradigm Shift in Neuroscience." *Journal of Neuroscience* 34 (2014): s. 15490–6.

Mayer, Emeran A., Bruce D. Naliboff, Lin Chang ve Santosh V. Coutinho. "V. Stress and Irritable Bowel Syndrome." *American Journal of Physiology—Gastrointestinal and Liver Physiology* 280 (2001): a. G519–24.

Mayer, Emeran A., Bruce D. Naliboff ve A. D. Craig. "Neuroimaging of the Brain-Gut Axis:

From Basic Understanding to Treatment of Functional GI disorders." *Gastroenterology* 131 (2006): s. 1925–42.

Mayer, Emeran A., David Padua ve Kirsten Tillisch. "Altered Brain-Gut Axis in Autism: Comorbidity or Causative Mechanisms?" *Bioessays* 36 (2014): s. 933–39.

Mayer, Emeran A., Kirsten Tillisch ve Arpana Gupta. "Gut/Brain Axis and the Microbiota." *Journal of Clinical Investigation* 125 (2015): s. 926–38.

McGovern Institute for Brain Research at MIT. "Brain Disorders by the Numbers." 16 Ocak 2014. https: //mcgovern.mit.edu/brain-disorders/by-the-numbers#AD.

Menon, Vinod ve Luciana Q. Uddin. "Saliency, Switching, Attention and Control: A Network Model of Insula Function." *Brain Structure and Function* 214 (2010): s. 655–67.

Mente verew, Lawrence de Koning, Harry S. Shannon ve Sonia S. Anand. "A Systematic Review of the Evidence Supporting a Causal Link Between Dietary Factors and Coronary Heart Disease." *Archives of Internal Medicine* 169 (2009): s. 659–69.

Moss, Michael. *Salt, Sugar, Fat*. New York: Random House, 2013.

Pacheco, Alline R., Daniela Barile, Mark A. Underwood ve David A. Mills. "The Impact of the Milk Glycobiome on the Neonate Gut Microbiota." *Annual Review of Animal Biosciences* 3 (2015): s. 419–45.

Panksepp, Jaak. *Affective Neuroscience. The Foundations of Human and Animal Emotions*. Oxford: Oxford University Press, 1998.

Pelletier, Amandine, Christine Barul, Catherine Féart, Catherine Helmer, Charlotte Bernard, Olivier Periot, Bixente Dilharreguy, ve ark."Mediterranean Diet and Preserved Brain Structural Connectivity in Older Subjects." *Alzheimer's and Dementia* 11 (2015): s. 1023–31.

Pollan, Michael. *Food Rules: An Eater's Manual*. New York: Penguin Books, 2009.

Psaltopoulou, Theodora, Theodoros N. Sergentanis, Demosthenes B. Panagiotakos, Ioannis N. Sergentanis, Rena Kosti ve Nikolaos Scarmeas. "Mediterranean Diet, Stroke, Cognitive Impairment ve Depression: A Meta-Analysis." *Annals of Neurology* 74 (2013): s. 580–91.

Psichas, Arianna, Frank Reimann ve Fiona M. Gribble. "Gut Chemosensing Mechanisms." *Journal of Clinical Investigation* 125 (2015): s. 908–17.

Qin, Junjie, Ruiqiang Li, Jeroen Raes, Manimozhiyan Arumugam, Kristoffer Solvsten Burgdorf, Chaysavanh Manichanh, Trine Nielsen, ve ark. "A Human Gut Microbial Gene Catalogue Established by Metagenomic Sequencing." *Nature* 464 (2010): s. 59–65.

Queipo-Ortuno, Maria Isabel, María Boto-Ordóñez, Mora Murri, Juan Miguel Gomez-Zumaquero, Mercedes Clemente-Postigo, Ramon Estruch, Fernando Cardona Diaz, Cristina Andrés-Lacueva ve Francisco J. Tinahones. "Influence of Red Wine Polyphenols and Ethanol on the Gut Microbiota Ecology and Biochemical Biomarkers." *American Journal of Clinical Nutrition* 95 (2012): s. 1323–34.

Raybould, Helen E. "Gut Chemosensing: Interactions Between Gut Endocrine Cells and Visceral Afferents." *Autonomic Neuroscience* 153 (2010): s. 41–46.

Relman, David A. "The Human Microbiome and the Future Practice of Medicine." *Journal of the American Medical Association* 314 (2015): s. 1127–28.

Rook, Graham A. ve Christopher A. Lowry. "The Hygiene Hypothesis and Psychiatric Disorders." *Trends in Immunology* 29 (2008): s. 150–58.

Rook, Graham A., Charles L. Raison ve Christopher A. Lowry. "Microbiota, Immunoregulatory Old Friends and Psychiatric Disorders." *Advances in Experimental Medicine and Biology* 817 (2014): s. 319–56.

Roth, Jesse, Derek LeRoith, E. S. Collier, N. R. Weaver, A. Watkinson, C. F. Clelandve S. M. Glick. "Evolutionary Origins of Neuropeptides, Hormones, and Receptors: Possible Applications to Immunology." *Journal of Immunology* 135 Ek (1985): s. 816s–819s.

Roth, Jesse, Derek LeRoith, Joseph Shiloach, James L. Rosenzweig, Maxine A. Lesniak ve Jana Havrankova. "The Evolutionary Origins of Hormones, Neurotransmitters ve Other Extracellular Chemical Messengers: Implications for Mammalian Biology." *New England Journal of Medicine* 306 (1982): s. 523–27.

Rutkow, Ira M. "Beaumont and St. Martin: A Blast from the Past." *Archives of Surgery* 133 (1998): s. 1259.

Sanchez, M. Mar, Charlotte O. Ladd ve Paul M. Plotsky. "Early Adverse Experience as a Developmental Risk Factor for Later Psychopathology: Evidence from Rodent and Primate Models." *Development and Psychopathology* 13 (2001): s. 419–49.

Sapolsky, Robert. "Bugs in the Brain." *Scientific American*, Mart 2003, s. 94.

Scheperjans, Filip, Velma Aho, Pedro A. B. Pereira, Kaisa Koskinen, Lars Paulin, Eero Pekkonen, Elena Haapaniemi, ve ark."Gut Microbiota Are Related to Parkinson's Disease and Clinical Phenotype." *Movement Disorders* 30 (2015): s. 350–58.

Schnorr, Stephanie L., Marco Candela, Simone Rampelli, Manuela Centanni, Clarissa Consolandi, Giulia Basaglia, Silvia Turroni, ve ark. "Gut Microbiome of the Hadza Hunter-Gatherers." *Nature Communications* 5 (2014): s. 3654.

Schulze, Matthias B., Kurt Hoffmann, JoAnn E. Manson, Walter C. Willett, James B. Meigs, Cornelia Weikert, Christin Heidemann, Graham A. Colditz ve Frank B. Hu. "Dietary Pattern, Inflammation ve Incidence of Type 2 Diabetes in Women." *American Journal of Clinical Nutrition* 82 (2005): s. 675–84; quiz 714–15.

Seeley, William W., Vinod Menon, Alan F. Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H. Glover, Heather Kenna, Allan L. Reiss ve Michael D. Greicius. "Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control." *Journal of Neuroscience* 27 (2007): s. 2349–56.

Sender, Ron, Shai Fuchs ve Ron Milo. "Are We Really Vastly Outnumbered? Revisiting the Ratio of Bacterial to Host Cells in Humans." *Cell* 164 (2016): s. 337–340.

Shannon, Kathleen M., Ali Keshavarzian, Hemraj B. Dodiya, Shriram Jakate ve Jeffrey H. Kordower. "Is Alpha-Synuclein in the Colon a Biomarker for Premotor Parkinson's Disease? Evidence from 3 Cases." *Movement Disorders* 27 (2012): s. 716–19.

Spiller, Robin ve Klara Garsed. "Postinfectious Irritable Bowel Syndrome." *Gastroenterology* 136 (2009): s. 1979–88.

Stengel Vereas ve Yvette Taché. "Corticotropin-Releasing Factor Signaling and Visceral Response to Stress." *Experimental Biology and Medicine* (Maywood) 235 (2010): s. 1168–78.

Sternini, Catia, Laura Anselmi ve Enrique Rozengurt. "Enteroendocrine Cells: A Site of 'Taste' in Gastrointestinal Chemosensing." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 15 (2008): s. 73–78.

Stilling, Roman M., Seth R. Bordenstein, Timothy G. Dinan ve John F. Cryan. "Friends with Social Benefits: Host-Microbe Interactions as a Driver of Brain Evolution and Development?" *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 4 (2014): s. 147.

Sudo, Nobuyuki, Yoichi Chida, Yuji Aiba, Junko Sonoda, Naomi Oyama, Xiao-Nian

Yu, Chiharu Kubo ve Yasuhiro Koga. "Postnatal Microbial Colonization Programs the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal System for Stress Response in Mice." *Journal of Physiology* 558 (2004): s. 263–75.

Suez, Jotham, Tal Korem, David Zeevi, Gili Zilberman-Schapira, Christoph A. Thaiss, Ori Maza, David Israeli, ve ark. "Artificial Sweeteners Induce Glucose Intolerance by Altering the Gut Microbiota." *Nature* 514 (2014): s. 181–86.

Taché, Yvette. "Corticotrophin-Releasing Factor 1 Activation in the Central Amygdale and Visceral Hyperalgesia." *Neurogastroenterology and Motility* 27 (2015): s. 1–6.

Thaler, Joshua P., Chun-Xia Yi, Ellen A. Schur, Stephan J. Guyenet, Bang H. Hwang, Marcelo O. Dietrich, Xiaolin Zhao, ve ark. "Obesity Is Associated with Hypothalamic Injury in Rodents and Humans." *Journal of Clinical Investigation* 122 (2012): s. 153–62.

Tillisch, Kirsten, Jennifer Labus, Lisa Kilpatrick, Zhiguo Jiang, Jean Stains, Bahar Ebrat, Denis Guyonnet, Sophie Legrain-Raspaud, Beatrice Trotin, Bruce Naliboff ve Emeran A. Mayer. "Consumption of Fermented Milk Product with Probiotic Modulates Brain Activity." *Gastroenterology* 144 (2013): s. 1394–401, 1401.e1–4.

Tomiyama, A. Janet, Mary F. Dallman, Ph.D. ve Elissa S. Epel. "Comfort Food Is Comforting to Those Most Stressed: Evidence of the Chronic Stress Response Network in High Stress Women." *Psychoneuroendocrinology* 36 (2011): s. 1513–19.

Truelove, Sidney C. "Movements of the Large Intestine." *Physiological Reviews* 46 (1966): s. 457–512.

Trust for America's Health Foundation and Robert Wood Johnson Foundation. "Obesity Rates and Trends: Adult Obesity in the US." http: //stateofobesity.org/rates/ (erişim tarihi Eylül 2015)

Ursell, Luke K., Henry J. Haiser, Will Van Treuren, Neha Garg, Lavanya Reddivari, Jairam Vanamala, Pieter C. Dorrestein, Peter J. Turnbaugh ve Rob Knight. "The Intestinal Metabolome: An Intersection Between Microbiota and Host." *Gastroenterology* 146 (2014): s. 1470–76.

Vals-Pedret, Cinta, Aleix Sala-Vila, DPharm, Mercè Serra-Mir, Dolores Corella, DPharm, Rafael de la Torre, Miguel Ángel Martínez-González, Elena H. Martínez-Lapiscina, ve ark. "Mediterranean Diet and Age-Related Cognitive Decline: A Randomized

Clinical Trial." *Journal of the American Medical Association Internal Medicine* 175 (2015): s. 1094–1103.

Van Oudenhove, Lukas, Shane McKie, Daniel Lassman, Bilal Uddin, Peter Paine, Steven Coen, Lloyd Gregory, Jan Tack ve Qasim Aziz. "Fatty Acid–Induced Gut-Brain Signaling Attenuates Neural and Behavioral Effects of Sad Emotion in Humans." *Journal of Clinical Investigation* 121 (2011): s. 3094–99.

Volkow, Nora D., Gene-Jack Wangc, Dardo Tomasib ve Ruben D. Balera. "The Addictive Dimensionality of Obesity." *Biological Psychiatry* 73 (2013): s. 811–18.

Walsh, John H. "Gastrin (First of Two Parts)." *New England Journal of Medicine* 292 (1975): s. 1324–34.

—— "Peptides as Regulators of Gastric Acid Secretion." *Annual Review of Physiology* 50 (1998): s. 41–63.

Weltens, N., D. Zhao ve Lukas Van Oudenhove. "Where is the Comfort in Comfort Foods? Mechanisms Linking Fat Signaling, Reward ve Emotion." *Neurogastroenterology and Motility* 26 (2014): s. 303–15.

Wu, Gary D., Jun Chen, Christian Hoffmann, Kyle Bittinger, Ying-Yu Chen, Sue A. Keilbaugh, Meenakshi Bewtra, ve ark. "Linking Long-Term Dietary Patterns with Gut Microbial Enterotypes." *Science* 334 (2011): s. 105–8.

Wu, Gary D., Charlene Compher, Eric Z. Chen, Sarah A. Smith, Rachana D. Shah, Kyle Bittinger, Christel Chehoud, ve ark. "Comparative Metabolomics in Vegans and Omnivores Reveal Constraints on Diet-Dependent Gut Microbiota Metabolite Production." *Gut* 65 (2016): s. 63–72.

Yano, Jessica M., Kristie Yu, Gregory P. Donaldson, Gauri G. Shastri, Phoebe Ann, Liang Ma, Cathryn R. Nagler, Rustem F. Ismagilov, Sarkis K. Mazmanian ve Elaine Y. Hsiao. "Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis." *Cell* 161 (2015): s. 264–76.

Yatsunenko, Tanya, Federico E. Rey, Mark J. Manary, Indi Trehan, Maria Gloria Dominguez-Bello, Monica Contreras, Magda Magris, ve ark. "Human Gut Microbiome Viewed Across Age and Geography." *Nature* 486 (2012): s. 222–27.

Zeevi, David, Tal Korem, Niv Zmora, David Israeli, Daphna Rothschild, Adina Weinberger,

Orly Ben-Yacov, ve ark. "Personalized Nutrition by Prediction of Glycemic Responses." *Cell* 163 (2015): s. 1079–94.

Dr. Emeran Mayer

Prof. Dr. Emeran Mayer, beyin-vücut etkileşimlerini son kırk yıldır özellikle beyin-bağırsak ilişkilerine ağırlık vererek inceliyor. Oppenheimer Center for Stress and Resilience'ta (Stres ve Direnç Merkezi) icra direktörü, UCLA'da Digestive Disease Research Center'da (Sindirim Hastalıkları Araştırma Merkezi) yardımcı yöneticidir. Yaptığı araştırmalar yirmi beş yıldır National Institutes of Health (Ulusal Sağlık Enstitüleri) tarafından desteklenmektedir. Yazar, beyin-bağırsak etkileşimleri ve iç organlardaki kronik ağrı alanlarında öncü ve dünya lideri kabul edilmektedir.

"... *Beyin-Bağırsak Bağlantısı* çevremizdeki dünyaya ilişkin algımızın ve yorumumuzun gerçekte içimizde yaşayan mikroplar tarafından dikte edildiğini inanılmaz derecede mahcup edici bir şekilde ortaya koyuyor. Bu kitap, sağlıklı olmanın ne anlama geldiğini yeni baştan tanımlayarak bu amaca ulaşmanın araçlarını güçlü ve ikna edici bir şekilde sunuyor."

- David Perlmutter, *Tahıl Beyin* kitabının yazarı

Beynimiz ile bağırsaklarımız arasındaki bağlantıyı hepimiz deneyimleriz; "doğru geldiği" için aldığımız kararlar, büyük bir toplantı öncesi midemize giren kramplar, stresli olduğumuzda karnımızın guruldaması bu bağlantının göstergeleridir. Bağırsak ile beyin arasındaki diyalog, Ayurvedik ve Çin tıbbı gibi eski tedavi gelenekleri tarafından kabul edilirken, Batı tıbbı beynin, bağırsakların ve bağırsak mikrobiyotasının birbirleriyle iletişim kurma biçimlerinin karmaşıklığını genel olarak dikkate almamıştır.

UCLA'da Stres Nörobiyolojisi Merkezi'nin direktörü olan Prof. Dr. Emeran Mayer, gelişmekte olan bu bilime devrimsel ve kışkırtıcı bir bakış açısı sunarak bize sağlığımızın sorumluluğunu üstlenmek ve vücutlarımızın doğuştan gelen bilgeliğini dinlemek için bağırsak-beyin bağlantısının gücünden nasıl faydalanmamız gerektiğini öğretiyor.

Beyin-Bağırsak Bağlantısı, ağırlıklı olarak bitkisel beslenmenin bağırsak ve beyin sağlığımız için neden önemli olduğunu, bağırsak-beyin gelişiminde erken çocukluk döneminin önemini ve çocuklarının iyi gelişmesine yardımcı olmak için ebeveynlerin neler yapabileceğini, aşırı stres ve kaygının gastrointestinal hastalıklar ve bilişsel bozukluklardaki rolünü, "içimizden gelen hisleri" nasıl dinleyeceğimizi ve vücudumuzun bize gönderdiği sinyallere nasıl dikkat edeceğimizi ve çok daha fazlasını anlaşılır bir dille açıklıyor.

facebook.com/palomayayinevi
twitter.com/palomakitap

THG 0920009 HRE

30 TL

ISBN-13: 978-605-9200-28-8
9 786059 200288